

(43) 国際公開日  
2007 年 3 月 29 日 (29.03.2007)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/034881 A1

## (51) 国際特許分類:

C07D 473/18 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)  
 A61K 31/522 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
 A61K 31/5377 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)  
 A61P 11/02 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)  
 A61P 11/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
 A61P 17/00 (2006.01) C07D 473/16 (2006.01)  
 A61P 27/02 (2006.01) C07D 473/24 (2006.01)  
 A61P 31/12 (2006.01) C07D 473/34 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/318756

(22) 国際出願日: 2006 年 9 月 21 日 (21.09.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

## (30) 優先権データ:

特願2005-276171 2005 年 9 月 22 日 (22.09.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP). アストラゼネカ・アクチエボラージュ (ASTRAZENECA AKTIEBOLAG) [SE/SE]; SE15185 セーデルティエ Soedertaelje (SE).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 橋本 和樹 (HASHIMOTO, Kazuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 中村 智昭 (NAKAMURA, Tomoaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 中村 圭 (NAKAMURA, Kei) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 栗本 歩

(KURIMOTO, Ayumu) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 磯部 義明 (ISOBE, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 荻田 晴久 (OGITA, Haruhisa) [JP/JP]; 〒3310802 埼玉県さいたま市北区本郷町 2 4 3 - 3 0 8 Saitama (JP). ミリチップイアン (MILLICHIP, Ian) [GB/GB]; LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB). マキナリー トマス (MCINALLY, Thomas) [GB/GB]; LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB). ボナート ロジャー (BONNERT, Roger) [GB/GB]; LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB).

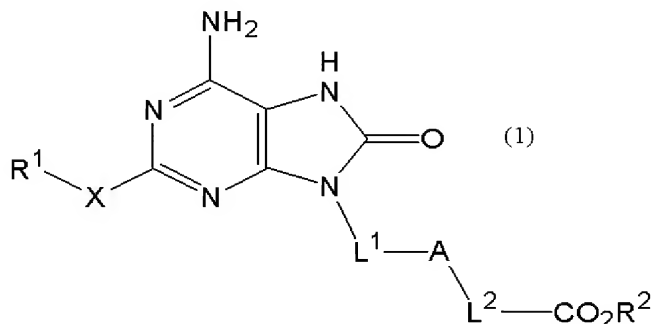
(74) 代理人: 田中 光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 IMP ビル青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NOVEL ADENINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規アデニン化合物



medicine.

(57) Abstract: An adenine compound represented by the formula (1): (1) [wherein R<sup>1</sup> represents an (un)substituted alkyl, etc.; X represents oxygen, etc.; A represents a 4- to 8-membered, (un)substituted, (un)saturated, nitrogenous heterocycle containing 1-3 nitrogen atoms and one or two heteroatoms selected from the group consisting of 0-1 oxygen atom and 0-1 sulfur atom; L<sup>1</sup> and L<sup>2</sup> each independently represents linear or branched alkylene, a single bond, etc.; and R<sup>2</sup> represents (un)substituted alkyl, etc.] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. The compound and salt are useful as a

[続葉有]



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

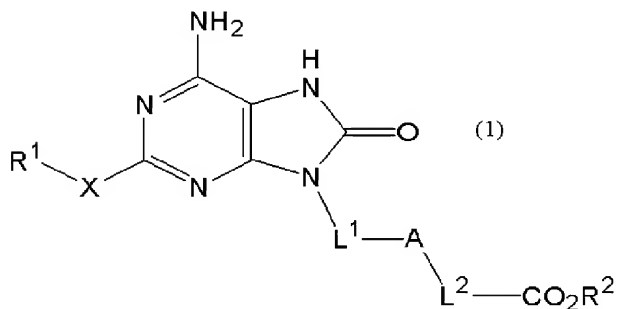
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

医薬として有用な下記式(1):



[式中、 $R^1$ は、置換もしくは無置換のアルキル基等を表し、Xは、酸素原子等を表し、Aは、1～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子からなる群から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～8員の置換もしくは無置換の飽和または不飽和の含窒素ヘテロ環を表し、 $L^1$ および $L^2$ は、独立して、直鎖もしくは分枝のアルキレンまたは単結合等を表し、 $R^2$ は、置換もしくは無置換のアルキル基等を表す。]

で表されるアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

## 明 細 書

### 新規アデニン化合物

### 技術分野

[0001] 本発明は、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、または癌等の治療剤または予防剤として有用な、新規なアデニン化合物に関する。

### 背景技術

[0002] 細菌、ウイルスまたは寄生虫などの異物が生体内に侵入した場合、それらを排除するために免疫系が存在する。獲得免疫系では、異物が侵入すると樹状細胞(DC)等の抗原提示細胞による抗原プロセッシングが行われ、DC/Th細胞の相互作用を介してナイーブTh細胞は、生体内で免疫応答の中心的役割を担っているTh1細胞あるいはTh2細胞に機能分化する。この過程においてTh1細胞あるいはTh2細胞の一方向に免疫バランスが偏向した場合、免疫疾患が発症すると考えられている。

すなわち、アレルギー疾患患者の生体内では、Th2細胞が分泌するインターロイキン-4(IL-4)およびインターロイキン-5(IL-5)などのサイトカインが過剰に分泌されており、Th2細胞の免疫応答を抑制する化合物はアレルギー性疾患の治療剤となることが期待できる。また、Th1細胞の免疫応答が亢進する化合物は、ウイルス性疾患や癌等の治療剤または予防剤となることが期待される。

[0003] ところで、自然免疫系は、最近まで非特異的な貪食作用によるものと考えられていたが、Toll様受容体(Toll-like receptor (TLR))の存在が明らかとなり、自然免疫活性化の主要な部分はTLRを介して行われていることが判明している。また、TLRはリガンドを認識すると、IL-12、TNFなどの炎症性サイトカインを誘導し、IL-12は、ナイーブT細胞をTh1細胞へと分化誘導することから、TLRのリガンドは、Th1/Th2分化調節剤として機能を有しており、免疫疾患の治療または予防に有用であると期待できる。実際に喘息、アトピー性皮膚炎などの患者ではTh2細胞が優位であることが知られており、TLR9アゴニストである微生物由来のDNA(CpG DNA)が喘息をターゲットとして、臨床試験が行われている。また、TLR7/8のアゴニストであるイミダゾキノリン誘導体(特許文献1を参照)もTh2サイトカインであるインターロイキン-4(IL-4)およびイ

ンターロイキン-5 (IL-5) の産生抑制活性を示すことが知られており、実際に、動物モデルでアレルギー性疾患に有効であることが知られている。

一方、ウイルス性疾患やアレルギー性疾患等の免疫病に有効なアデニン骨格を有する化合物としては、特許文献2～4に記載された化合物等が知られている。

特許文献1: 米国特許第4689338号明細書

特許文献2: 国際公開第98/01448号パンフレット

特許文献3: 国際公開第99/28321号パンフレット

特許文献4: 国際公開第04/029054号パンフレット

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明が解決しようとする課題は、TLR活性化剤、さらに詳しくはTLR7活性化剤として作用する、新規なアデニン化合物、並びにこれを有効成分とする、免疫調節剤、例えば、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎またはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、B型肝炎、C型肝炎、HIVまたはHPV等のウイルス性疾患、細菌感染症、癌または皮膚炎等の治療または予防に用いられる薬剤を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

- [0005] 本発明者らは、優れたTLR活性化作用を有し、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の免疫疾患治療剤または予防剤を得るべく、鋭意検討した結果、本発明の新規なアデニン化合物を見出した。すなわち、本発明の化合物は、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、または癌等の治療剤または予防剤として有効である。

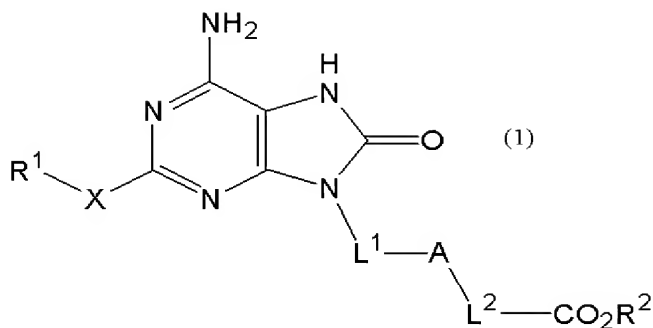
本発明は上記の知見をもとに完成するに至ったものである。

- [0006] すなわち、本発明は、以下に挙げる発明に関する。

[1] 式(1):

[化1]





[式中、

$R^1$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表し、

$R^2$ は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表し、

Xは、酸素原子、硫黄原子、 $NR^4$  (但し $R^4$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表す)、SO、 $SO_2$ または単結合を表し、

Aは、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～8員の置換もしくは無置換の飽和または不飽和の含窒素ヘテロ環を表し、そして

$L^1$ および $L^2$ は、独立して、直鎖もしくは分枝のアルキレンまたは単結合を表し、当該アルキレンにおける任意の1～3個のメチレン基は酸素原子、硫黄原子、 $NR^5$  (但し $R^5$ は水素原子またはアルキル基を表す。)、SO、 $SO_2$ またはカルボニル基で置換されていてもよい。]

で表されるアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[0007] [2]  $R^2$ における、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基および置換シクロアルキル基が以下の群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており：

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1

～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基および3～8員のシクロアルキル基からなる群(該シクロアルキル基はハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。)

前記置換アミノ基、置換カルバモイル基および置換スルファモイル基における置換基が、以下の(a')からなる群から独立して選択される1または2の置換基または(b')からなる基であり:

(a')炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルキルカルボニル基、3～8員のシクロアルコキシカルボニル基、3～8員のシクロアルキルスルホニル基および3～8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、カルボキシ基または炭素数2～5のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。);

(b')2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、0～1個の硫黄原子から選択される1または2個のヘテロ原子を有する4～7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基または炭素数2～6のアルキルカルボニル基で置換されていてもよい。)、

[0008] Aが、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基および炭素数1～6のアルキルスルフィニル基からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換され

ていてもよく、

$R^1$ における置換アルキル基、置換アルケニル基および置換アルキニル基は、以下の

(a)～(c)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており：

(a) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、およびメルカプト基；

(b) 炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、および炭素数2～6のアルコシカルボニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基からなる群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい。)；

(c) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい)、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基および置換もしくは無置換の4～8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、以下の(d)、(e)および(f)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリール基、置換もしくは無置換の6～10員のアリールオキシ基および置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリールオキシ基(この群の基は、以下の(g)、(h)および(i)から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。)；

[0009]  $R^1$ における置換シクロアルキル基は、以下の(d)～(f)から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており：

(d) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、炭素数1～6のハロアルキル

基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基；

(e) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、1～6の炭素数アルキルチオ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、および炭素数1～6のアルキルスルフィニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。)；

(f) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい)、および置換もしくは無置換の6～10員のアリール基および置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリール基(この群の基は、以下の(g)、(h)および(i)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。)；

[0010]  $R^1$ における置換アリール基および置換ヘテロアリール基が、以下の(g)～(i)から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており：

(g) ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1～6のハロアルキル基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基；

(h) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基および4～8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6

のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(i)置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。);

[0011] 上記(a)～(i)における置換アミノ基、置換カルバモイル基および置換スルファモイル基が、以下の(j)～(l)からなる群から独立して選択される1または2の置換基で置換されており:

(j) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルキルカルボニル基、3～8員のシクロアルコキシカルボニル基、3～8員のシクロアルキルスルホニル基、3～8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基および炭素数1～6のアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(k) 6～10員のアリール基、6～10員のアリールカルボニル基、6～10員のアリールオキシカルボニル基、6～10員のアリールスルホニル基、6～10員のアリールスルフィニル基、5～10員のヘテロアリール基、5～10員のヘテロアリールカルボニル基、5～10員のヘテロアリールオキシカルボニル基、5～10員のヘテロアリールスルホニ

ル基、および5～10員のヘテロアリールスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基または炭素数1～6のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

- [0012] (I) 2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基または炭素数1～6のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

上記[1]に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[3] 式(1)において、Aが、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシドまたはチオモルホリン-1, 1-ジオキシドである、上記[1]または[2]に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

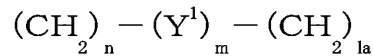
[4] 式(1)において、 $R^2$ が炭素数1～4のアルキル基である、上記[1]～[3]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[5] 式(1)において、 $R^2$ がメチル基である、上記[4]に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[6] 式(1)において、 $R^2$ が置換もしくは無置換のアミノ基で置換された炭素数2～6のアルキル基である、上記[1]～[3]のいずれかに記載のアデニン化合物またはそ

の薬学上許容される塩。

[0013] [7] 式(1)において、 $L^1$ が次式:



[式中、 $\text{Y}^1$ は酸素原子または $\text{NR}^{5'}$ (但し $\text{R}^{5'}$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表す。)を表し、 $n$ および $la$ は独立して、0～5の整数を表し、 $m$ は0または1を表す。]

であり、 $L^2$ が単結合、または炭素数1～4の直鎖アルキレンである、上記[1]～[6]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[8] 以下の化合物群から選択される、上記[1]に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩:

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(3-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペリジン-1-イル]エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;

[0014] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エトキシ]エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘキシル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[8-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)オクチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[(4-メトキシカルボニルメチル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン;



2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-メトキシカルボニルメチルモルフォリン-2-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン;

[0015] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イロキシ)プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イルメチルオキシ]}プロピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-{1-[4-(ジメチルアミノ)プロポキシカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルメトキシ}プロピル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イル)エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-2-イル)エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)モルホリン-2-イル]エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{5-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ペンチル}-8-オキソアデニン;

- [0016] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(3-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-(2-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(2-カルボキシエチル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(3-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(2-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[4-(2-ヒドロキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[3-(2-ヒドロキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[4-(3-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[2-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エトキシ]エチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{6-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘキシル}-8-オキソアデニン;

- [0017] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{7-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘプチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{8-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)オクチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-(3-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-(2-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[(4-ヒドロキシカルボニルメチル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(1-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)プロピル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[1-(2-ヒドロキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イルメチルオキシ]プロピル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[1-(3-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン;
- [0018] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[(R)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[(S)-2-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[(S)-2-カルボキシピロリジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン フマル酸塩;および

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルピペラジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン。

- [0019] [9] 上記[1]～[8]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [10] 上記[1]～[8]のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、TLR7機能亢進剤。
- [11] 上記[1]～[8]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。
- [12] 上記[1]～[8]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患、ウイルス性疾患または癌の治療剤または予防剤。
- [13] 上記[1]～[8]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、癌、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染症または皮膚炎の治療剤または予防剤。
- [14] 上記[1]～[8]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容さ

れる塩を有効成分として含有する局所投与用医薬組成物。

## 発明の効果

- [0020] 本発明により、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、または癌等の治療剤または予防剤として有用な、新規なアデニン化合物を提供することが可能になった。

## 発明を実施するための最良の形態

- [0021] 以下に、本発明の態様について詳細に説明する。

本明細書において、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が挙げられる。好ましくはフッ素、または塩素が挙げられる。

「アルキル基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、またはデシル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキル基が挙げられ、さらに好ましくは、炭素数1～4のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、炭素数2～10の直鎖状もしくは分枝状のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル基、プロペニル基、1-メチルエテニル基、ブテニル基、2-メチルプロペニル基、1-メチルプロペニル基、ペンテニル基、3-メチルブテニル基、2-メチルブテニル基、1-エチルプロペニル基、ヘキセニル基、4-メチルペンテニル基、3-メチルペンテニル基、2-メチルペンテニル基、1-メチルペンテニル基、3, 3-ジメチルブテニル基、1, 2-ジメチルブテニル基、ヘプテニル基、1-メチルヘキセニル基、1-エチルペンテニル基、オクテニル基、1-メチルヘプテニル基、2-エチルヘキセニル基、ノネニル基、またはデセニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2～6のアルケニル基が挙げられ、さらに好ましくは、炭素数2～

4のアルケニル基が挙げられる。

[0022] 「アルキニル基」としては、炭素数2～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキニル基が挙げられる。具体的には、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、3-メチルブチニル基、ヘキシニル基、4-メチルペンチニル基、3-メチルペンチニル基、3, 3-ジメチルブチニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、3-メチルヘプチニル基、3-エチルヘキシニル基、ノニル基、またはデシニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2～6のアルキニル基が挙げられ、さらに好ましくは、炭素数2～4のアルキニル基が挙げられる。

[0023] 「シクロアルキル基」としては、3～8員の単環性のシクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、またはシクロオクチル基が挙げられる。

「シクロアルコキシ基」としては、3～8員の単環性のシクロアルコキシ基が挙げられる。具体的には、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、またはシクロオクチルオキシ基が挙げられる。

[0024] 「アリール基」としては、6～10員のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、1-ナフチル基、または2-ナフチル基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性のヘテロアリール基が挙げられる。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、またはオキサゾリル基等が挙げられる。結合位置は特に限定されず、化学的に安定であれば任意の炭素原子または窒素原子上で結合してよい。

「飽和ヘテロ環基」としては、0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～10員の単環性もしくは2環性の飽和ヘテロ環基が挙げられ、該硫黄原子は1または2個の酸素原子で置換されていてもよい。具体的には、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モ

ルホリニル基、チオモルホリニル基、1-オキシチオモルホリニル基、1, 1-ジオキシチオモルホリニル基、テトラヒドロフラニル基、オキサゾリジニル基等が挙げられる。結合位置は特に限定されず、化学的に安定であれば任意の炭素原子または窒素原子上で結合してよい。好ましくは4~8員の単環性の飽和ヘテロ環基が挙げられる。

[0025] 「アルキレン」としては、炭素数1~10の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンが挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、1-メチルメチレン、1-エチルメチレン、1-プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2-メチルテトラメチレン、または3-メチルペンタメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキレンを挙げることができる。

[0026] 「ハロアルキル基」としては、1~5個の同一または異なるハロゲン原子で置換された炭素数1~6のアルキル基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

「アルコキシ基」としては、炭素数1~10の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、オクチルオキシ基、1-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、ノニルオキシ基、またはデシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルコキシ基が挙げられ、さらに好ましくは、炭素数1~4のアルコキシ基が挙げられる。

「ハロアルコキシ基」としては、1~5個の同一または異なるハロゲン原子で置換され

た炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシまたはペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

[0027] 「アルキルチオ基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基が挙げられる。具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、1-メチルエチルチオ基、ブチルチオ基、2-メチルプロピルチオ基、1-メチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルエチルチオ基、ペンチルチオ基、3-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、4-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、ヘプチルチオ基、1-メチルヘキシルチオ基、1-エチルペンチルチオ基、オクチルチオ基、1-メチルヘプチルチオ基、2-エチルヘキシルチオ基、ノニルチオ基、またはデシルチオ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルキルチオ基が挙げられ、さらに好ましくは、炭素数1～4のアルキルチオ基が挙げられる。

[0028] 「アルキルカルボニル基」、「アルキルカルボニルオキシ基」、「アルキルスルホニル基」もしくは「アルキルスルフィニル基」にける「アルキル」としては、前記アルキル基と同じものが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」として具体的には、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、3-メチルブタノイル基、2-メチルブタノイル基、2, 2-ジメチルプロパノイル(ピバロイル)基、ヘキサノイル基、4-メチルペンタノイル基、3-メチルペンタノイル基、2-メチルペンタノイル基、3, 3-ジメチルブタノイル基、2, 2-ジメチルブタノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、2-エチルヘキサノイル基、ノナノイル基、またはデカノイル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2～6のアルキルカルボニル基が挙げられ、さらに好ましくは、炭素数2～5の直鎖状もしくは分枝状アルキルカルボニル基が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ基」として具体的には、アセトキシ基、プロパノイルオキ



シ基、ブタノイルオキシ基、2-メチルプロパノイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、3-メチルブタノイルオキシ基、2-メチルブタノイルオキシ基、2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ(ピバロイルオキシ)基、ヘキサノイルオキシ基、4-メチルペンタノイルオキシ基、3-メチルペンタノイルオキシ基、2-メチルペンタノイルオキシ基、3, 3-ジメチルブタノイルオキシ基、2, 2-ジメチルブタノイルオキシ基、ヘプタノイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、2-エチルヘキサノイルオキシ基、ノナノイルオキシ基、またはデカノイルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルキルカルボニルオキシ基が挙げられ、さらに好ましくは、炭素数2~5の直鎖状もしくは分枝状アルキルカルボニルオキシ基が挙げられる。

[0029] 「アルキルスルホニル基」として具体的には、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロピルスルホニル基、1-メチルエチルスルホニル基、ブチルスルホニル基、2-メチルプロピルスルホニル基、1-メチルプロピルスルホニル基、1, 1-ジメチルエチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、3-メチルブチルスルホニル基、2-メチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、1-エチルプロピルスルホニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、4-メチルペンチルスルホニル基、3-メチルペンチルスルホニル基、2-メチルペンチルスルホニル基、1-メチルペンチルスルホニル基、3, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルブチルスルホニル基、1, 1-ジメチルブチルスルホニル基、1, 2-ジメチルブチルスルホニル基、ヘプチルスルホニル基、1-メチルヘキシルスルホニル基、1-エチルペンチルスルホニル基、オクチルスルホニル基、1-メチルヘプチルスルホニル基、2-エチルヘキシルスルホニル基、ノニルスルホニル基、またはデシルスルホニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキルスルホニル基が挙げられ、さらに好ましくは、炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状アルキルスルホニル基が挙げられる。

[0030] 「アルキルスルフィニル基」として具体的には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、1-メチルエチルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、2-メチルプロピルスルフィニル基、1-メチルプロピルスルフィニル基、1, 1-ジメチルエチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、3-メチルブチルスルフィニル基、

ル基、2-メチルブチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルフィニル基、1-エチルプロピルスルフィニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基、4-メチルペンチルスルフィニル基、3-メチルペンチルスルフィニル基、2-メチルペンチルスルフィニル基、1-メチルペンチルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 1-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、ヘプチルスルフィニル基、1-メチルヘキシルスルフィニル基、1-エチルペンチルスルフィニル基、オクチルスルフィニル基、1-メチルヘプチルスルフィニル基、2-エチルヘキシルスルフィニル基、ノニルスルフィニル基、またはデシルスルフィニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキルスルフィニル基が挙げられ、さらに好ましくは、炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状アルキルスルフィニル基が挙げられる。

- [0031] 「アルコキシカルボニル基」における「アルコキシ」としては、前記アルコキシ基と同じものが挙げられる。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、1-メチルエトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、2-メチルプロポキシカルボニル基、1-メチルブトキシカルボニル基、1, 1-ジメチルエトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基、3-メチルブトキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、1, 1-ジメチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、4-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、1-メチルペンチルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、1-メチルヘキシルオキシカルボニル基、1-エチルペンチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、1-メチルヘプチルオキシカルボニル基、2-エチルヘキシルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、またはデシルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基が挙げられ、さらに好ましくは、炭素数2~4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

「アルケニルオキシ基」、「アルケニルカルボニル基」、「アルケニルカルボニルオキシ基」、「アルケニルスルホニル基」、「アルケニルスルフィニル基」および「アルケニルオキシカルボニル基」における「アルケニル」としては、前記アルケニル基と同じものが挙げられる。

[0032] 「アルケニルオキシ基」として、具体的にはエテニルオキシ基、プロペニルオキシ基、1-メチルエテニルオキシ基、ブテニルオキシ基、2-メチルプロペニルオキシ基、1-メチルプロペニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、3-メチルブテニルオキシ基、2-メチルブテニルオキシ基、1-エチルプロペニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基、4-メチルペンテニルオキシ基、3-メチルペンテニルオキシ基、2-メチルペンテニルオキシ基、1-メチルペンテニルオキシ基、3, 3-ジメチルブテニルオキシ基、1, 2-ジメチルブテニルオキシ基、ヘプテニルオキシ基、1-メチルヘキセニルオキシ基、1-エチルペンテニルオキシ基、オクテニルオキシ基、1-メチルヘプテニルオキシ基、2-エチルヘキセニルオキシ基、ノネニルオキシ基、またはデセニルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6、更に好ましくは炭素数2~5のアルケニルオキシ基が挙げられる。

「アルケニルカルボニル基」として具体的には、エテニルカルボニル基、プロペニルカルボニル基、1-メチルエテニルカルボニル基、ブテニルカルボニル基、2-メチルプロペニルカルボニル基、1-メチルプロペニルカルボニル基、ペンテニルカルボニル基、3-メチルブテニルカルボニル基、2-メチルブテニルカルボニル基、1-エチルプロペニルカルボニル基、ヘキセニルカルボニル基、4-メチルペンテニルカルボニル基、3-メチルペンテニルカルボニル基、2-メチルペンテニルカルボニル基、1-メチルペンテニルカルボニル基、3, 3-ジメチルブテニルカルボニル基、1, 2-ジメチルブテニルカルボニル基、ヘプテニルカルボニル基、1-メチルヘキセニルカルボニル基、1-エチルペンテニルカルボニル基、オクテニルカルボニル基、1-メチルヘプテニルカルボニル基、2-エチルヘキセニルカルボニル基、ノネニルカルボニル基、またはデセニルカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~5のアルケニルカルボニル基が挙げられる。

「アルケニルカルボニルオキシ基」として具体的には、上記「アルケニルカルボニル

基」のカルボニル基に酸素原子が結合したものが挙げられる。好ましくは、炭素数3～6、更に好ましくは炭素数3～5のアルケニルカルボニルオキシ基が挙げられる。

[0033] 「アルケニルスルホニル基」として具体的には、エテニルスルホニル基、プロペニルスルホニル基、1-メチルエテニルスルホニル基、ブテニルスルホニル基、2-メチルプロペニルスルホニル基、1-メチルプロペニルスルホニル基、ペンテニルスルホニル基、3-メチルブテニルスルホニル基、2-メチルブテニルスルホニル基、1-エチルプロペニルスルホニル基、ヘキセニルスルホニル基、4-メチルペンテニルスルホニル基、3-メチルペンテニルスルホニル基、2-メチルペンテニルスルホニル基、1-メチルペンテニルスルホニル基、3, 3-ジメチルブテニルスルホニル基、1, 2-ジメチルブテニルスルホニル基、ヘプテニルスルホニル基、1-メチルヘキセニルスルホニル基、1-エチルペンテニルスルホニル基、オクテニルスルホニル基、1-メチルヘプテニルスルホニル基、2-エチルヘキセニルスルホニル基、ノネニルスルホニル基、またはデセニルスルホニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2～6、更に好ましくは炭素数2～5のアルケニルスルホニル基が挙げられる。

「アルケニルスルフィニル基」として具体的には、エテニルスルフィニル基、プロペニルスルフィニル基、1-メチルエテニルスルフィニル基、ブテニルスルフィニル基、2-メチルプロペニルスルフィニル基、1-メチルプロペニルスルフィニル基、ペンテニルスルフィニル基、3-メチルブテニルスルフィニル基、2-メチルブテニルスルフィニル基、1-エチルプロペニルスルフィニル基、ヘキセニルスルフィニル基、4-メチルペンテニルスルフィニル基、3-メチルペンテニルスルフィニル基、2-メチルペンテニルスルフィニル基、1-メチルペンテニルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブテニルスルフィニル基、1, 2-ジメチルブテニルスルフィニル基、ヘプテニルスルフィニル基、1-メチルヘキセニルスルフィニル基、1-エチルペンテニルスルフィニル基、オクテニルスルフィニル基、1-メチルヘプテニルスルフィニル基、2-エチルヘキセニルスルフィニル基、ノネニルスルフィニル基、またはデセニルスルフィニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2～6、更に好ましくは炭素数2～5のアルケニルスルフィニル基が挙げられる。

[0034] 「アルケニルオキシカルボニル基」として具体的には、エテニルオキシカルボニル基

、プロペニルオキシカルボニル基、1-メチルエテニルオキシカルボニル基、ブテニルオキシカルボニル基、2-メチルプロペニルオキシカルボニル基、1-メチルプロペニルオキシカルボニル基、ペンテニルオキシカルボニル基、3-メチルブテニルオキシカルボニル基、2-メチルブテニルオキシカルボニル基、1-エチルプロペニルオキシカルボニル基、ヘキセニルオキシカルボニル基、4-メチルペンテニルオキシカルボニル基、3-メチルペンテニルオキシカルボニル基、2-メチルペンテニルオキシカルボニル基、1-メチルペンテニルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブテニルオキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブテニルオキシカルボニル基、ヘプテニルオキシカルボニル基、1-メチルヘキセニルオキシカルボニル基、1-エチルペンテニルオキシカルボニル基、オクテニルオキシカルボニル基、1-メチルヘプテニルオキシカルボニル基、2-エチルヘキセニルオキシカルボニル基、ノネニルオキシカルボニル基、またはデセニルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6、更に好ましくは炭素数3~5のアルケニルオキシカルボニル基が挙げられる。

[0035] 「アルキニルオキシ基」、「アルキニルカルボニル基」、「アルキルカルボニルオキシ基」、「アルキニルスルホニル基」、「アルキニルスルフィニル基」および「アルキニルオキシカルボニル基」における「アルキニル」としては、前記アルキニル基と同じものが挙げられる。

「アルキニルオキシ基」として具体的には、エチニルオキシ基、プロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、3-メチルブチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、4-メチルペンチニルオキシ基、3-メチルペンチニルオキシ基、3, 3-ジメチルブチニルオキシ基、ヘプチニルオキシ基、オクチニルオキシ基、3-メチルヘプチニルオキシ基、3-エチルヘキシニルオキシ基、ノニルオキシ基、またはデシニルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~5のアルキニルオキシ基が挙げられる。

[0036] 「アルキニルカルボニル基」として具体的には、エチニルカルボニル基、プロピニルカルボニル基、ブチニルカルボニル基、ペンチニルカルボニル基、3-メチルブチニルカルボニル基、ヘキシニルカルボニル基、4-メチルペンチニルカルボニル基、3-メチルペンチニルカルボニル基、3, 3-ジメチルブチニルカルボニル基、ヘプチ

ニルカルボニル基、オクチニルカルボニル基、3-メチルヘプチニルカルボニル基、3-エチルヘキシニルカルボニル基、ノニルカルボニル基、またはデシニルカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6、更に好ましくは炭素数3~5のアルキニルカルボニル基が挙げられる。

「アルキニルカルボニルオキシ基」として具体的には、上記「アルキニルカルボニル基」のカルボニル基に酸素原子が結合したものが挙げられる。好ましくは、炭素数3~6、更に好ましくは炭素数3~5のアルキニルカルボニルオキシ基が挙げられる。

「アルキニルスルホニル基」として具体的には、エチニルスルホニル基、プロピニルスルホニル基、ブチニルスルホニル基、ペンチニルスルホニル基、3-メチルブチニルスルホニル基、ヘキシニルスルホニル基、4-メチルペンチニルスルホニル基、3-メチルペンチニルスルホニル基、3, 3-ジメチルブチニルスルホニル基、ヘプチニルスルホニル基、オクチニルスルホニル基、3-メチルヘプチニルスルホニル基、3-エチルヘキシニルスルホニル基、ノニルスルホニル基、またはデシニルスルホニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6、更に好ましくは炭素数2~5のアルキニルスルホニル基が挙げられる。

[0037] 「アルキニルスルフィニル基」として具体的には、エチニルスルフィニル基、プロピニルスルフィニル基、ブチニルスルフィニル基、ペンチニルスルフィニル基、3-メチルブチニルスルフィニル基、ヘキシニルスルフィニル基、4-メチルペンチニルスルフィニル基、3-メチルペンチニルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブチニルスルフィニル基、ヘプチニルスルフィニル基、オクチニルスルフィニル基、3-メチルヘプチニルスルフィニル基、3-エチルヘキシニルスルフィニル基、ノニルスルフィニル基、またはデシニルスルフィニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6、更に好ましくは炭素数2~5のアルキニルスルフィニル基が挙げられる。

[0038] 「アルキニルオキシカルボニル基」として具体的には、エチニルオキシカルボニル基、プロピニルオキシカルボニル基、ブチニルオキシカルボニル基、ペンチニルオキシカルボニル基、3-メチルブチニルオキシカルボニル基、ヘキシニルオキシカルボニル基、4-メチルペンチニルオキシカルボニル基、3-メチルペンチニルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブチニルオキシカルボニル基、ヘプチニルオキシカルボ

ニル基、オクチニルオキシカルボニル基、3-メチルヘプチニルオキシカルボニル基、3-エチルヘキシニルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、またはデシニルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6、更に好ましくは炭素数3~5のアルキニルオキシカルボニル基が挙げられる。

[0039] 「シクロアルキルカルボニル基」、「シクロアルキルカルボニルオキシ基」、「シクロアルキルスルホニル基」および「シクロアルキルスルフィニル基」における「シクロアルキル」としては、前記シクロアルキル基と同じものが挙げられる。

「シクロアルキルカルボニル基」として具体的には、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基、またはシクロオクチルカルボニル基が挙げられる。

「シクロアルキルカルボニルオキシ基」として具体的には、上記「シクロアルキルカルボニル基」のカルボニル基に酸素原子が結合したものが挙げられる。具体的には、シクロプロピルカルボニルオキシ基、シクロブチルカルボニルオキシ基、シクロペンチルカルボニルオキシ基、シクロヘキシルカルボニルオキシ基、シクロヘプチルカルボニルオキシ基、またはシクロオクチルカルボニルオキシ基が挙げられる。

「シクロアルキルスルホニル基」として具体的には、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、シクロヘプチルスルホニル基、またはシクロオクチルスルホニル基が挙げられる。

「シクロアルキルスルフィニル基」として具体的には、シクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルフィニル基、シクロヘプチルスルフィニル基、またはシクロオクチルスルフィニル基が挙げられる。

「シクロアルコキシカルボニル基」における「シクロアルコキシ」としては、前記シクロアルコキシ基と同じものが挙げられる。具体的には、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘプチルオキシカルボニル基、またはシクロオクチルオキシカルボニル基が挙げられる。

[0040] 「アリールオキシ基」、「アリールカルボニル基」、「アリールオキシカルボニル基」、「

アリールカルボニルオキシ基」、「アリールスルホニル基」および「アリールスルフィニル基」におけるアリールとしては前記アリール基と同じものが挙げられる。具体的な「アリールオキシ基」としては、フェノキシ基、1-ナフトキシ基または2-ナフトキシ基が挙げられる。具体的な「アリールカルボニル基」としては、ベンゾイル基、1-ナフトロイル基または2-ナフトロイル基が挙げられる。具体的な「アリールオキシカルボニル基」としては、フェノキシカルボニル基、1-ナフトキシカルボニル基または2-ナフトキシカルボニル基が挙げられる。具体的な「アリールカルボニルオキシ基」としては、ベンゾイルオキシ基、1-ナフトイルオキシ基または2-ナフトイルオキシ基が挙げられる。具体的な「アリールスルホニル基」としてはフェニルスルホニル基、1-ナフチルスルホニル基、2-ナフチルスルホニル基が挙げられる。具体的な「アリールスルフィニル基」としては、フェニルスルフィニル基、1-ナフチルスルフィニル基、2-ナフチルスルフィニル基が挙げられる。

「ヘテロアリールオキシ基」、「ヘテロアリールカルボニル基」、「ヘテロアリールオキシカルボニル基」、「ヘテロアリールカルボニルオキシ基」、「ヘテロアリールスルホニル基」および「ヘテロアリールスルフィニル基」におけるヘテロアリールとしては前記ヘテロアリール基と同じものが挙げられる。具体的な「ヘテロアリールオキシ基」としては、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールカルボニル基」としては、ピロリルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、ピラジニルカルボニル基、ピリミジニルカルボニル基、ピリダジニルカルボニル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基等が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールオキシカルボニル基」としては、ピロリルオキシカルボニル基、ピリジルオキシカルボニル基、ピラジニルオキシカルボニル基、ピリミジニルオキシカルボニル基、ピリダジニルオキシカルボニル基、フリルオキシカルボニル基、チエニルオキシカルボニル基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールカルボニルオキシ基」としては、ピロリルカルボニルオキシ基、ピリジルカルボニルオキシ基、ピラジニルカルボニルオキシ基、ピリミジニルカルボニルオキシ基、ピリダジニルカルボニルオキシ基、フリルカルボニルオキシ基、チエニルカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールスル



ホニル基」としては、ピロリルスルホニル基、ピリジルスルホニル基、ピラジニルスルホニル基、ピリミジニルスルホニル基、ピリダジニルスルホニル基、フリルスルホニル基、チエニルスルホニル基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールスルフィニル基」としては、ピロリルスルフィニル基、ピリジルスルフィニル基、ピラジニルスルフィニル基、ピリミジニルスルフィニル基、ピリダジニルスルフィニル基、フリルスルフィニル基、チエニルスルフィニル基が挙げられる。

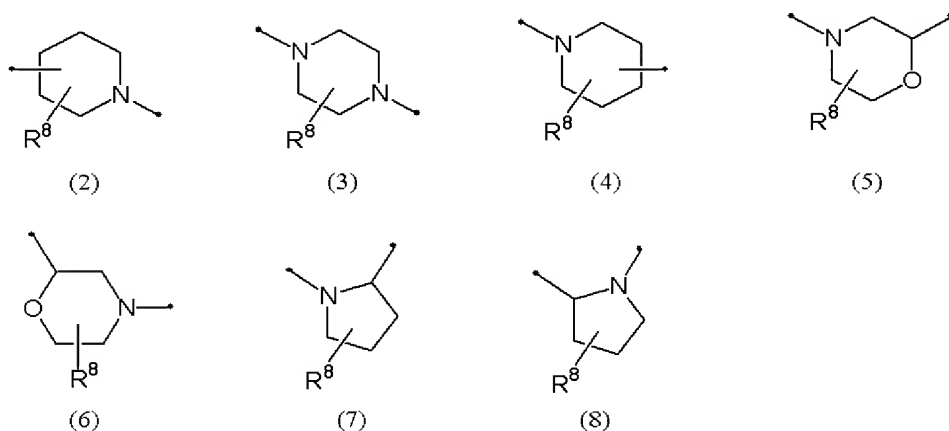
[0041] Aにおける「飽和または不飽和の含窒素ヘテロ環」としては、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子（少なくとも1個は窒素原子である。）を含む4～8員、好ましくは4～7員の飽和または不飽和の含窒素ヘテロ環が挙げられ、該硫黄原子は1または2個酸素原子で置換されていてもよい。ここでAにおける「飽和の含窒素ヘテロ環」としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンー1ーオキシド、チオモルホリンー1, 1ージオキシド、パーヒドロアゼピン等が挙げられる。

また、Aにおける「不飽和の含窒素ヘテロ環」としては、1もしくは2の二重結合を環内に有する、非芳香族性の、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子（少なくとも1個は窒素原子である。）を含む5～8員の不飽和の含窒素ヘテロ環が挙げられ、該硫黄原子は1または2個酸素原子で置換されていてもよい。具体的には、環内に1個の二重結合を有する5員環の非芳香族性の不飽和含窒素ヘテロ環や、環内に1もしくは2個の二重結合を有する非芳香族性の、6～8員環の不飽和含窒素ヘテロ環等が挙げられる。

Aにおける「不飽和もしくは不飽和の含窒素ヘテロ環」が置換されている場合の置換基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基およびアルキルスルフィニル基から選択される。

[0042] 当該4～8員の飽和または不飽和の含窒素ヘテロ環として、好ましくは、以下の式(2)～(8)：

[化2]



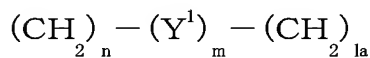
(式中、R<sup>8</sup>は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基またはアルキルスフィニル基を表し、化学的に安定であれば、結合位置は特に限定されず、任意の炭素原子および窒素原子と結合してよい。)

から選択される飽和の含窒素ヘテロ環の二価基、または前記二価基において、環を形成する任意の炭素—炭素結合、または炭素—窒素結合の1または2個が二重結合に置換された不飽和の含窒素ヘテロ環の二価基が挙げられる。ここで式(2)～式(8)の二価基は、左側でL<sup>1</sup>と、右側の結合位置でL<sup>2</sup>とそれぞれ結合する。

[0043] Aは好ましくは、上記式(2)～(8)で表される飽和の含窒素ヘテロ環の二価基から選択される。

また、Aが式(7)で表わされる場合、L<sup>2</sup>は好ましくは単結合を表わす。

式(1)において、L<sup>1</sup>は好ましくは次式:

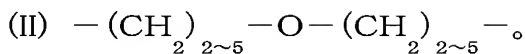


[式中、Y<sup>1</sup>は酸素原子またはNR<sup>5</sup>(但しR<sup>5</sup>は前記と同義である)を表し、nおよび1aは独立して、0～5の整数を表し、mは0または1を表す。]

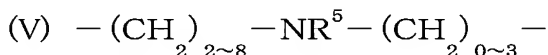
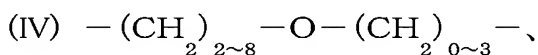
で表わされる。ここで、Aが式(2)、(6)または(8)で表わされ、mが1を表わす場合、nは好ましくは2以上である。また、Aが式(1)、(3)、(4)、(5)または(7)で表わされ、mが1を表わす場合、nおよび1aは好ましくは2以上である。

[0044] 式(1)において、L<sup>1</sup>として、好適な例について具体的には以下の基を挙げることができる。すなわち、Aの環上の窒素原子がL<sup>1</sup>と結合している場合、好ましいL<sup>1</sup>として、以下の(I)および(II)が挙げられる(ここでL<sup>1</sup>は、左側の結合でアデニン骨格と結合し

ている。):



A<sup>1</sup>の環上の炭素原子がL<sup>1</sup>と結合している場合、好ましいL<sup>1</sup>として、以下の(III)~(V)が挙げられる(ここでL<sup>1</sup>は、左側の結合でアデニン骨格と結合している。):



(ここでR<sup>5</sup>は、前記と同義である。)

式(1)において、L<sup>2</sup>は好ましくは単結合または炭素数1~4の直鎖アルキレンを表わす。

[0045] 本明細書において、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基およびアルキルスルフィニル基が置換されている場合の「置換基」としては、以下の(a)~(c)からなる群から選択される:

- (a) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、ハロアルコキシ基、およびメルカプト基;
- (b) アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アルコキシカルボニル基、アルケニルオキシ基、アルケニルカルボニル基、アルケニルカルボニルオキシ基、アルケニルスルホニル基、アルケニルスルフィニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルキニルオキシ基、アルキニルカルボニル基、アルキニルカルボニルオキシ基、アルキニルスルホニル基、アルキニルスルフィニル基、およびアルキニルオキシカルボニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基およびアルキルスルホニル基からなる群から独立して選択される、1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

[0046] (c) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される、同一もしくは異なる1または2の置換基で置換されていてもよい。)、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のアリールカルボニル基、置換もしくは無置換のアリールカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のアリールスルフィニル基、置換もしくは無置換のアリールオキシカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールカルボニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換のヘテロアリールスルホニル基、置換もしくは無置換のヘテロアリールスルフィニル基および置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシカルボニル基(この群の基は、以下の(g)、(h)および(i)からなる群から選択される、同一もしくは異なる1または2の置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルコキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルカルボニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルカルボニルオキシ基、置換もしくは無置換のシクロアルキルスルホニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルスルフィニル基、置換もしくは無置換のシクロアルコキシカルボニル基および置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基(この群の基は、以下の(d)、(e)および(f)からなる群から選択される、同一もしくは異なる1または2の置換基で置換されていてもよい。);

そして、該基は同一もしくは異なる置換基が1または複数、好ましくは1～5個、さらに好ましくは1～3個置換することができる。

[0047] 本明細書において、シクロアルキル基、シクロアルコキシ基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルキルスルフィニル基、シクロアルキルカルボニルオキシ基、シクロアルコキシカルボニル基または飽和ヘテロ環基が置換されている場合の「置換基」としては、以下の(d)～(f)からなる群から選択される:

(d) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、ハロアルキル基、およびハロアルコキシ基;

(e) アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、およびアルコキシカルボニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基およびアルキルスルホニル基から独立して選択される、1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

(f) 置換もしくは無置換のアリール基および置換もしくは無置換のヘテロアリール基(この群の基は、以下の(g)、(h)または(i)に記載された、同一もしくは異なる1または2の置換基で置換されていてもよい。)、または、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基または置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)または(l)に記載された、同一もしくは異なる1または2の置換基で置換されていてもよい。);

そして、該基は同一もしくは異なる置換基が1または複数、好ましくは1~5個、さらに好ましくは1~3個置換することができる。

[0048] 本明細書においてアリール基、ヘテロアリール基、芳香族炭素環または芳香族ヘテロ環が置換されている場合の置換基としては、以下の(g)~(i) からなる群から選択される:

(g) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、およびハロアルコキシ基;

(h) アルキル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、および飽和ヘテロ環基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよい

いスルファモイル基またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

(i) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基;

そして、同一もしくは異なる置換基が1または複数、好ましくは1~5個、さらに好ましくは1~3個置換することができる。

[0049] 「置換もしくは無置換のアミノ基」、「置換もしくは無置換のカルバモイル基」および「置換もしくは無置換のスルファモイル基」における「置換基」は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される:

(j) アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アルケニルカルボニル基、アルケニルオキシカルボニル基、アルケニルスルホニル基、アルケニルスルフィニル基、アルキニルカルボニル基、アルキニルオキシカルボニル基、アルキニルスルホニル基、アルキニルスルフィニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルコキシカルボニル基、シクロアルキルスルホニル基、シクロアルキルスルフィニル基、および飽和ヘテロ環基(この群基は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

[0050] (k) アリール基、アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリールスルホニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールスルホニル基、およびヘテロアリールスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基またはアルキルスルホニル基で置換されて

いてもよい。);

(I) アミノ基、カルバモイル基およびスルファモイル基の2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1~2個の窒素原子、0~1個の酸素原子、および0~1個の硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有し、該硫黄原子は1または2個酸素原子で置換されていてもよい4~7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

そして、該基は化学的に安定であれば1または2個の置換で置換されていてもよい。

[0051] 式(1)において、 $R^2$ における、置換アルキル基、置換アルケニル基および置換アルキニル基の「置換基」は、以下の群からなる群から選択される:

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数1~6のハロアルコキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、炭素数1~6のアルキルスルフィニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1~6のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基および3~8員のシクロアルキル基(前記シクロアルキル基はハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~4のアルキル基または炭素数1~4のアルコキシ基で置換されていてもよい。);

[0052] ここで、前記置換アミノ基、置換カルバモイル基および置換スルファモイル基における「置換基」は、以下の(a')からなる群から選択される1または2個の置換基または(b')からなる置換基から選択される:

(a') 炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数2~6のアルキニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、炭素数2~6のアルコキシカルボ

ニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルキルカルボニル基、3～8員のシクロアルコキシカルボニル基、3～8員のシクロアルキルスルホニル基、および3～8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、カルボキシ基または炭素数2～5のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。);

(b') 2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、0～1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を有する4～7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基または炭素数2～6のアルキルカルボニル基で置換されていてもよい。);

[0053]  $R^2$ は好ましくは、炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～8のアルキルカルボニルオキシアルキル基、または前記(a')もしくは(b')の置換基で置換されていてもよいアミノ基で置換されたアルキル基を表す。

前記の「(a')もしくは(b')の置換基で置換されていてもよいアミノ基」として具体的には、ジアルキルアミノアルキル基、モルホリノ基、1-ピペリジニル基、ピペラジノ基もしくは1-ピロリジニル基で置換されたアルキル基等が挙げられる。具体的には、4-ジメチルアミノブチル基、4-モルホリノブチル基、4-ジメチルアミノブチル基等が挙げられる。前記アルキルカルボニルオキシアルキル基として具体的には、アセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基等が挙げられる。さらに好ましくは、 $R^2$ はメチル基を表す。

[0054] 式(1)において、Xが $NR^4$ で表される場合、 $R^4$ は好ましくは、水素原子、または炭素数1～3のアルキル基を表し、さらに好ましくは水素原子またはメチル基を表す。Xは好ましくは、酸素原子、または単結合を表す。

式(1)において、 $R^1$ は好ましくは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を表す。具体的には、それぞれ置換もしくは無置換のメチル



基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルブチル基等が挙げられる。さらに好ましくは、直鎖状の炭素数1~4のアルキル基を表す。

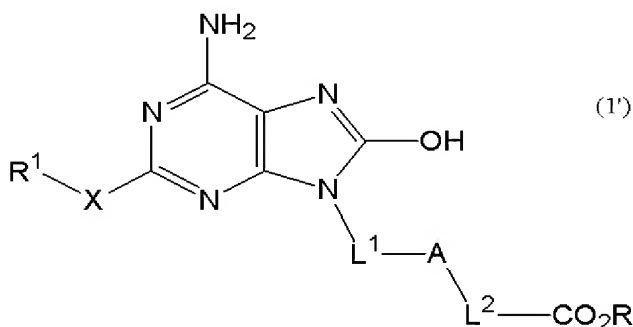
$R^1$ が置換アルキル基を表す場合の置換基としては上述のアルキル基の置換基が挙げられるが、当該アルキル基の置換基として好ましくは、フッ素原子、水酸基、炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、または炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基等が挙げられる。さらに好ましくは、当該置換基としては水酸基、または炭素数1~3の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられ、1~3個の置換基で置換されていてもよい。

本発明のアデニン化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾何異性体、立体異性体を含む概念であり、それらの混合物であってもよい。

すなわち、式(1)の化合物において不斉炭素原子がひとつ以上存在する場合には、ジアステレオマーや光学異性体が存在するが、これらジアステレオマーや光学異性体の混合物や単離されたものも本発明に含まれる。

[0055] また、式(1)で示されるアデニン化合物とその互変異性体は化学的に等価であり、本発明のアデニン化合物はその互変異性体も含む。該互変異性体は具体的には、式(1'):

[化3]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、A、X、 $L^1$ 、および $L^2$ は前記と同義である。)

で表されるヒドロキシ体である。

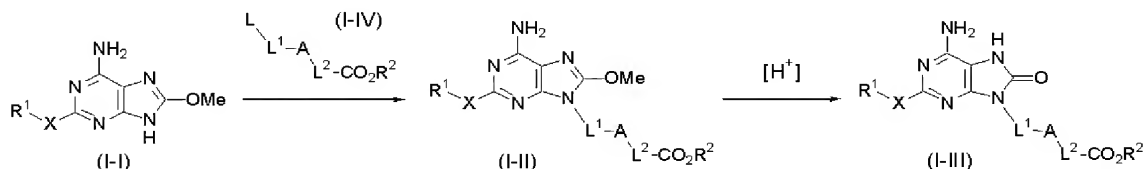
薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン

酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、ピルビン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、さらにはアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。また、式(1)で表される化合物は、水和物、またはエタノール和物等の溶媒和物であってもよい。

[0056] 一般式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

#### 製造方法1

##### [化4]



(式中、Lは脱離基を表し、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、L<sup>1</sup>、およびL<sup>2</sup>は前記と同義である。)

ここで脱離基としては、アルキル化反応もしくはアシル化反応におけるハロゲン原子、p-トルエンスルホニル基もしくはメタンスルホニル基等のスルホニル基等を挙げることができる。

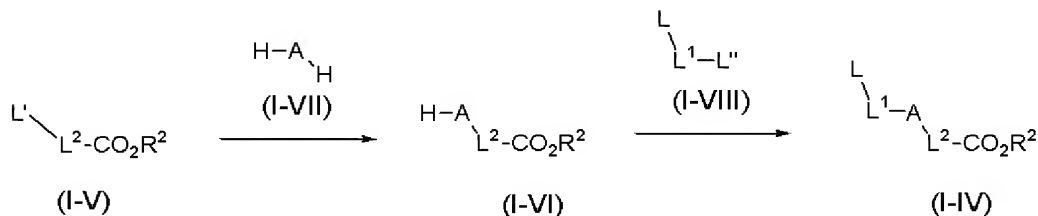
化合物(I-II)は、化合物(I-I)と化合物(I-IV)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、またはt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶

媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0057] 化合物(I-III)は、化合物(I-II)を酸性条件下で処理することにより得ることができる。酸処理に用いる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、またはトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、またはメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0058] また、(I-IV)は以下に示す製造方法で製造することができる。

[化5]



(式中、L、L' および L'' は同一もしくは異なってもよい脱離基を表し、A、R<sup>2</sup>、L<sup>1</sup>、およびL<sup>2</sup>は前記と同義である。)

ここで脱離基としては、アルキル化反応もしくはアシル化反応におけるハロゲン原子、脱水縮合反応における水酸基、アミンの還元アルキル化反応におけるオキシ基等を挙げることができる。

化合物(I-VI)は、化合物(I-V)および化合物(I-VII)から、L<sup>1</sup>およびAの構造によって、当業者に周知の合成方法(例えば、アルキル化反応、カルボン酸およびアミン化合物の脱水縮合反応、またはアミン化合物の還元アルキル化反応等)を適宜選択して、製造することができる。

[0059] 例えば化合物(I-VI)は、化合物(I-V)と化合物(I-VII)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。続いて、化合物(I-IV)は、化合物(I-VI)と化合物(I-VIII)とを

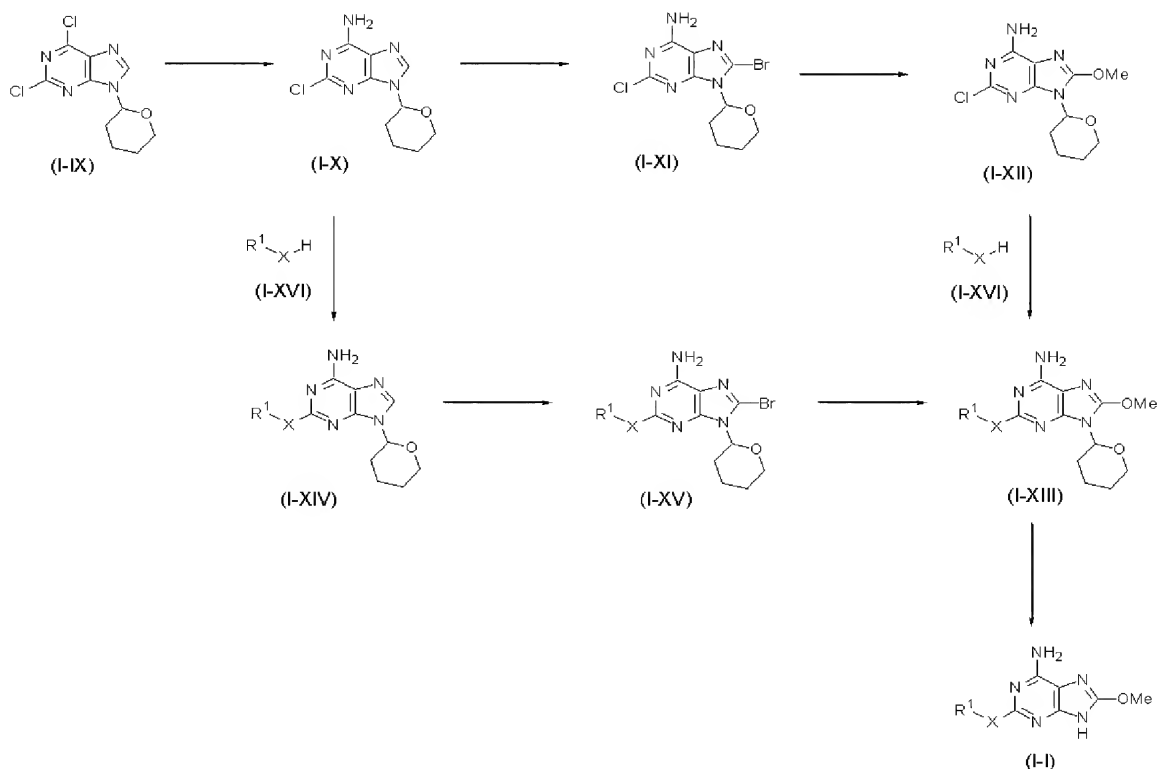
塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、またはナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0060] また、本発明の化合物、またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、またはオキシ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」等に詳細に記載されている。

[0061] また、(I-I)は以下に示す製造方法で製造することができる。

[化6]



(式中、R<sup>1</sup>およびXは前記と同義である。)

化合物(I-X)は、化合物(I-IX)とアンモニアを水溶液中、有機溶媒中、あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中反応させることにより得ることができる。

有機溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジグリム等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約室温から200℃までの範囲から選択される。反応には、適宜オートクレーブ等の反応容器を用いてもよい。

[0062] 化合物(I-XI)は、化合物(I-X)のブロモ化により得ることができる。ブロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、またはN-ブロモサキシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、または二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(I-XII)は、化合物(I-XI)とナトリウムメトキシドを反応させることにより得ることができる。

有機溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、またはメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

また、化合物(I-XII)は、化合物(I-XI)を、メタノールを含むアルカリ水溶液中で処理することによっても得ることができる。

[0063] アルカリ水溶液としては、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等の水溶液を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(I-XIII)は、化合物(I-XII)と化合物(I-XVI)とを反応させることにより得ることができる。

Xが $\text{NR}^4$  ( $\text{R}^4$ は前述と同義)の場合、塩基存在下または非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50°Cから200°Cまでの範囲から選択される。

[0064] Xが酸素原子または硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、または水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、またはジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50°Cから200°Cまでの範囲から選

択される。

また、XがSO<sub>2</sub>の場合、対応するXが硫黄原子である製造中間体を、オキソン(Oxon e)(登録商標)またはm-クロロ過安息香酸(mCPBA)で酸化すればよい。

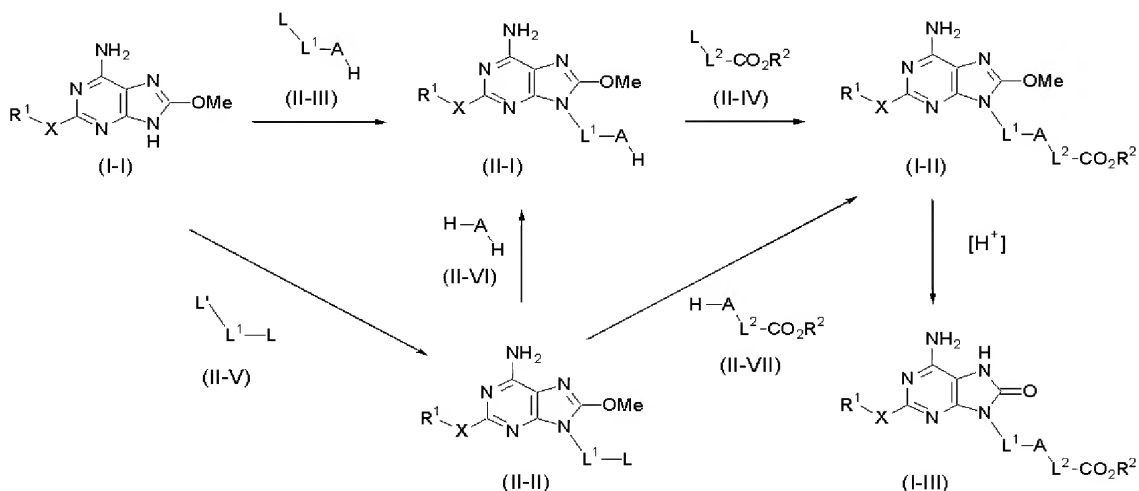
なお、化合物(I-X)から化合物(I-XIII)を製造する工程において、上記と同様の方法で、化合物(V-XIV)を合成し、化合物(I-XV)へと変換した後、化合物(I-XIII)を得ることもできる。

[0065] 化合物(I-I)は、化合物(I-XIII)をメタノール等の有機溶媒中トリフルオロ酢酸で処理することによって得ることができる。

酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、またはトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、またはメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0066] 製造方法2

[化7]



(式中、LおよびL'は同一、または異なってもよい脱離基を表し、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、L<sup>1</sup>、およびL<sup>2</sup>は前記と同義である。)

化合物(II-I)は、化合物(I-I)と化合物(II-III)とを塩基存在下、反応させることにより得

ることができる。

化合物(I-II)は、化合物(II-I)と化合物(II-IV)とを塩基存在下、反応させるか、あるいは、脱水縮合反応もしくは還元アルキル化反応等当業者に周知の方法により得ることができる。

また、化合物(II-I)は、化合物(I-I)と化合物(II-V)を塩基性条件化で反応させて得られる化合物(II-II)を経由して、さらに塩基性条件化で化合物(II-VI)と反応させるか、あるいは、脱水縮合反応もしくは還元アルキル化反応等当業者に周知の方法によっても得られる。

また、化合物(I-II)は、化合物(II-II)と化合物(II-VII)を塩基性条件化で反応させることによっても得られる。

[0067] 塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、またはナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

あるいは、化合物(II-II)と化合物(II-VII)を脱水縮合反応もしくは還元アルキル化反応等当業者に周知の方法により化合物(I-II)とすることもできる。

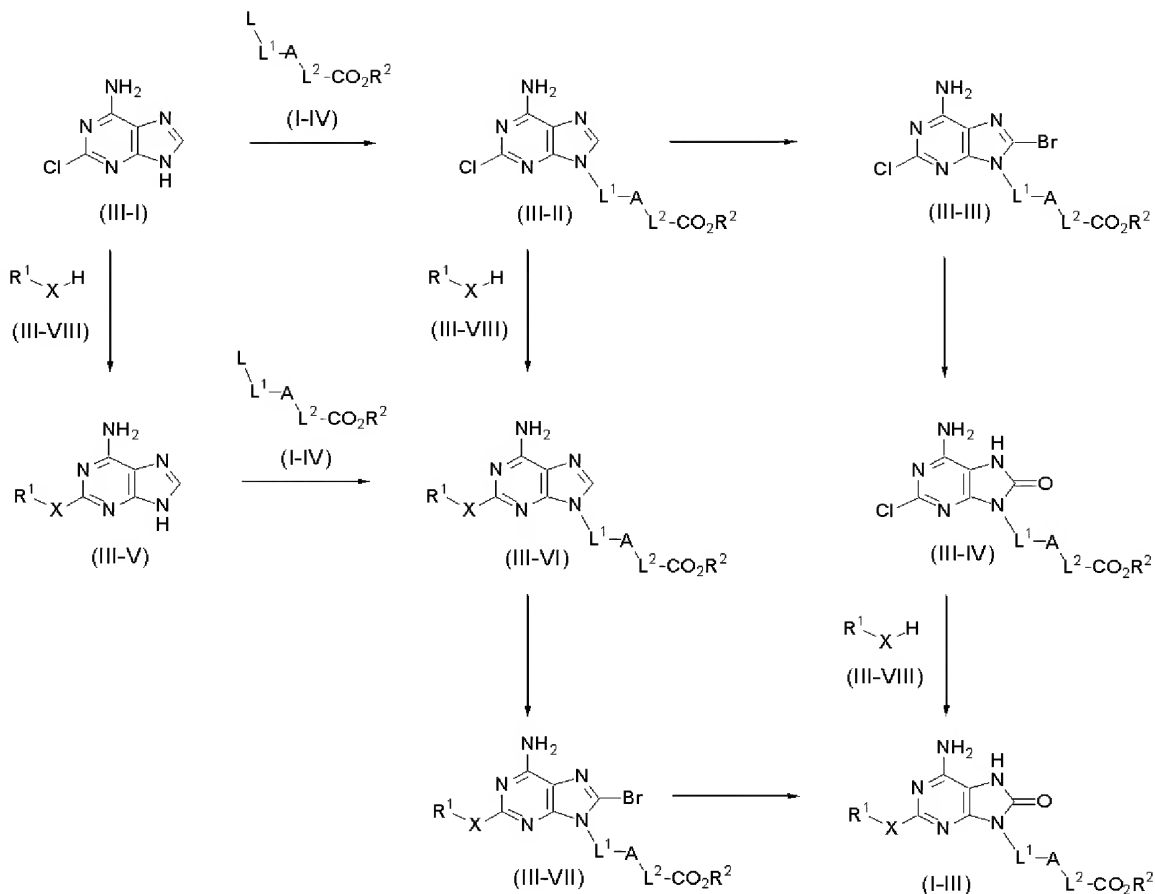
化合物(I-III)は、化合物(I-II)を酸性条件下で処理することにより得ることができる。

一般式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することもできる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

[0068] 製造方法3

[化8]





(式中、Lは脱離基を表し、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、L<sup>1</sup>、およびL<sup>2</sup>は前記と同義である。)

化合物(III-II)は、化合物(III-I)と化合物(I-IV)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

[0069] 塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、またはt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、またはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(III-III)は、化合物(III-II)のプロモ化により得ることができる。プロモ化剤とし

ては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、またはN-ブロモサクシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、または二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0070] 化合物(III-IV)は、化合物(III-III)とナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を反応させ、酸性条件下で処理することにより得ることができる。

金属アルコキシドを反応させる際、溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、または用いられる金属アルコキシドに対応するメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

酸処理に用いる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、またはトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、またはメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(I-III)は、化合物(III-IV)と化合物(III-VIII)とを反応させることにより得ることができる。

[0071] Xが $\text{NR}^4$  ( $\text{R}^4$ は前述と同義)の場合、塩基存在下または非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノー

ルもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

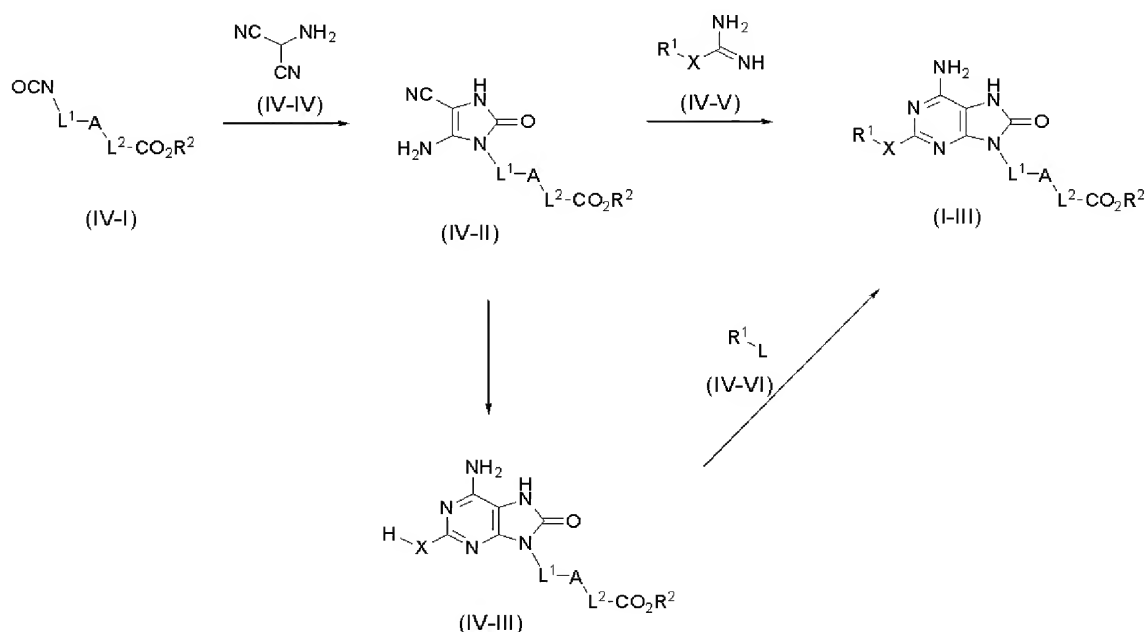
Xが酸素原子または硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、または水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグリム等のエーテル系溶媒、またはジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

また、XがSO<sub>2</sub>の場合、対応するXが硫黄原子である製造中間体を、オキソン(Oxon e)(登録商標)またはm-クロロ過安息香酸(mCPBA)で酸化すればよい。

なお、化合物(III-I)から化合物(I-III)を製造する工程において、上記と同様の方法で化合物(III-II)から化合物(III-VI)を合成するか、化合物(III-I)から化合物(III-V)を経由して化合物(III-VI)を合成し、化合物(III-VII)へと誘導した後、化合物(I-III)を得ることもできる。

#### [0072] 製造方法4

##### [化9]



(式中、Lは脱離基を表し、A、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、X、L<sup>1</sup>、およびL<sup>2</sup>は前記と同義である。)

化合物(IV-II)は、化合物(IV-I)と化合物(IV-IV)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、またはナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0073] 化合物(I-III)は、化合物(IV-II)と化合物(IV-V)とを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、またはナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、またはトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

なお、化合物(IV-II)から化合物(I-III)を製造する工程において、化合物(IV-III)を合成し、化合物(I-III)を得ることもできる。

[0074] XがNR<sup>4</sup>(但しR<sup>4</sup>は水素原子またはアルキル基を表す。)の場合、化合物(IV-III)は、化合物(IV-II)とグアニジンとを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得

ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、またはナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、またはトルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0075] Xが酸素原子の場合、化合物(IV-III)は、化合物(IV-II)と尿素とを塩基存在下または非存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、またはナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、または、トルエン、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

Xが硫黄原子の場合、化合物(IV-III)は、化合物(IV-II)とベンゾイルイソシアネートを塩基存在下または非存在下反応させ、次いで環化反応を行うことにより得ることができる。

[0076] ベンゾイルイソシアネートとの反応では、塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレ

ン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、またはジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

環化反応では、塩基としては例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、またはナトリウムメトキシドもしくはtert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0077] 化合物(I-III)は、化合物(IV-III)と化合物(IV-VI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては例えば、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、もしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、またはtert-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、またはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0078] 本発明のアデニン化合物、その中間体、またはその原料化合物が官能基を有している場合、必要に応じて、適当な工程、すなわち製造法1または2で示された各製造方法の途中の段階等で、当業者の常法に従い、増炭反応、置換基導入反応、または官能基変換反応等を行うことができる。これらについては「実験化学講座(日本化学会編、丸善)」、または「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R

. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc, 1989)」等に記載された方法等を用いることができる。増炭反応としては、例えば、エステル基を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いてヒドロキシメチル基とした後、脱離基を導入し、シアノ基を導入する方法等が挙げられる。官能基変換反応としては、例えば、酸ハライド、スルホンハライド等を用いてアシル化またはスルホン化を行う反応、ハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を反応させる反応、加水分解反応、Friedel-Crafts反応やWittig反応等の炭素-炭素結合形成反応、酸化もしくは還元反応等が挙げられる。

[0079] また、本発明の化合物、またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、またはオキシ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」等に詳細に記載されている。

[0080] 本発明の式(1)の化合物、またはそれを製造するための中間体は当業者に公知の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー（例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、もしくはイオン交換カラムクロマトグラフィー）、または再結晶等で精製することができる。例えば、再結晶溶媒としては、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水、またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他精製方法としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)1巻等に記載された方法等を用いることができる。

[0081] 本発明の式(1)の化合物において、1つ以上の不斉点がある場合、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の段階で不斉を導入することにより製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで得ることができる。光学分割法として例えば、式(1)の化合物もしくはその中間体を不活性溶媒中（例えばメタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエ

ーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、またはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、およびこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、もしくは乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、 $\alpha$ -ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸等のジカルボン酸、またはカンファースルホン酸もしくはブロモカンファースルホン酸等のスルホン酸)と塩を形成させるジアステレオマー法により行うことができる。

[0082] 式(1)の化合物もしくはその中間体がカルボキシ基等の酸性官能基を有する場合は、光学活性なアミン(例えば $\alpha$ -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン)と塩を形成させることにより行うこともできる。

[0083] 塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し収率を向上させることができる。光学活性な酸、またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常の方法で酸または塩基で処理しフリー体として得ることもできる。

[0084] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、Toll様受容体(Toll-like receptor: TLR)、詳しくはTLR7を活性化し、免疫調節剤として有用であり、免疫応答の異常を伴う疾患(例えば自己免疫疾患やアレルギー性疾患)や、免疫応答を賦活することが求められる各種感染症や癌等の疾患の治療剤または予防剤として有用である。例えば、本発明のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩は、以下の(1)～(8)に挙げられる疾患の治療剤または予防剤として有用である：

(1) 呼吸器系疾患として、間欠性または持続性のあらゆる重症度の喘息(例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬物(



例えばアスピリンやインドメタシンなどのNSAID)誘発性喘息、粉塵誘発性喘息、およびその他の原因による気道過敏症;慢性閉塞性肺疾患(COPD);気管支炎(例えば感染性気管支炎、好酸球増加性の気管支炎);気腫;気管支拡張症;のう胞性線維症;サルコイドーシス;農夫肺および関連疾患;過敏性肺炎;肺線維症(例えば原因不明性線維化肺胞炎、特発性の間質性肺炎、抗新生物療法および結核菌、アスペルギルスもしくは他の真菌感染症を含む慢性感染症に起因する線維症等);肺移植による合併症;血管性および血栓性の肺脈管の疾患および肺高血圧症;気道の炎症や分泌物による慢性の咳および医原性の咳の治療を含む鎮咳;薬物性鼻炎もしくは血管運動性鼻炎を含む、急性または慢性の鼻炎;神経性の鼻炎(花粉症)を含む通年性もしくは季節性のアレルギー性鼻炎;鼻のポリープ;感冒症や呼吸器系のシンシチウムウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)およびアデノウイルスによる感染症を含む急性のウイルス感染;

(2) 皮膚疾患として、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎やその他湿疹性皮膚炎、および遅発性過敏反応;植物性および光学性の皮膚炎;脂漏性皮膚炎、ヘルペス性皮膚炎;扁平苔癬、硬化性苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚の類肉腫、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚性の好酸球増加症、円形脱毛症、男性型脱毛、スウィーツ症候群、ウェーバー-クリスチャン症候群、多形性紅斑;感染性もしくは非感染性の蜂巣炎;皮下脂肪組織炎;皮膚リンパ腫、非メラノーマ性の皮膚癌もしくは他の形成異常の病変;固定の薬疹を含む薬物誘導性の疾患;

[0085] (3) 眼疾患として、眼瞼炎;通年性および季節性のアレルギー性結膜炎を含む結膜炎;虹彩炎;前後部ブドウ膜炎;脈絡膜炎;自己免疫、変性もしくは炎症を伴う網膜の疾患;交感性眼炎を含む眼炎;類肉腫症;ウイルス性、真菌性もしくは細菌性の感染症;

(4) 尿生殖器の疾患として、間質性および糸球体腎炎を含む腎炎;ネフローゼ症候群;急性および慢性(間質性)の膀胱炎およびハンナー潰瘍を含む膀胱炎;急性および慢性の尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎;外陰腺炎;ペーロニ病;勃起障害(男性および女性);

(5) 同種移植の拒絶反応として、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜等の移植後の、輸血後の急性および慢性の拒絶反応；慢性の移植片対ホストの疾患；

(6) 自己免疫疾患として、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本病、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、または抗リン脂質抗体症候群等の自己免疫疾患症候群等の他の自己免疫疾患およびアレルギー性疾患；

[0086] (7) 癌疾患として、前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、大腸・結腸癌、胃癌、皮膚癌・脳の腫瘍、およびホジキンリンパ腫・非ホジキンリンパ腫等の（白血病を含む）悪性骨髄腫およびリンパ球増殖系の腫瘍等の、一般的な癌の治療、並びに、転移、腫瘍再発および腫瘍随伴症候群の治療および予防；

(8) 感染症として、生殖器疣、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス疾患、伝染性軟属腫、痘瘡、後天性免疫不全症候群（HIV）、ヒトパピローマウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、リノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザウイルスもしくはパラインフルエンザウイルスによる感染症等のウイルス性感染症；結核、マイコバクテリウムアビウム、ハンセン病等の細菌性の疾患；各種真菌、カンジダ、クラミジアもしくはアスペルギルスによる感染症、クリプトコッカス髄膜炎、カリニ肺炎、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマによる感染症、リーシュマニア症等のその他感染症。

あるいは、本発明のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩は、ワクチンアジュバントとしても有用である。

[0087] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、TLR活性化作用、詳しくはTLR7活性化作用を有する。また、本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、インターフェロン- $\alpha$  およびインターフェロン- $\gamma$  誘導活性、およびIL-4・IL-5産生抑制活性を示し、タイプ1ヘルパーT細胞（Th1細胞）/タイプ2ヘルパーT細胞（Th2細胞）選択的な免疫調節作用を有する薬剤として作用する。すなわち、好ましくは、Th2細胞選択的な免疫抑制作用を有するためTh2細胞を起

因とする喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎もしくはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。一方で、免疫賦活化作用を有するため、癌、B型肝炎、C型肝炎、後天性免疫不全症候群(HIV)、ヒトパピローマウイルス疾患(HPV)等の感染によるウイルス性疾患、細菌感染症、乾癬等の皮膚疾患等の疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。

[0088] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、喘息もしくはCOPD等の気道閉塞性の疾患・症状の治療またはリスク軽減に有用である。

[0089] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、投与形態については特に限定は無く、経口または非経口的に投与される。経口投与用の製剤としては、例えば、カプセル剤、散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤等を挙げることができ、非経口投与用の製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、点眼剤、直腸内投与剤、吸入剤、噴霧剤(スプレー剤、エアゾル剤、ドライパウダー製剤または吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤等)、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、外用散剤等を挙げることができる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、滑沢剤、安定剤、崩壊剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤、界面活性剤、防腐剤、香料等の担体を含むことができ、2種以上の製剤用添加物を適宜用いることができる。

本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、当業者に周知の方法で、薬学上許容される担体を配合し、それぞれの投与形態に適した医薬組成物として用いることができる。例えば、本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として0.05～99重量%、好ましくは0.05～80重量%、更に好ましくは0.1～70重量%、更に好ましくは0.1～50重量%含有する医薬組成物とすることができる。

[0090] 経口投与用製剤のうち、乳剤およびシロップ剤等の液体製剤は、水；ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類；エタノール；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールなどのグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類；p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤；サッカリン等の甘味料；カルボキシメチルセルロース

等の増粘剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミントフレーバー等のフレーバー類や着色料等の製剤用添加物を適宜用いて製造することができる。

カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤等の固形製剤は、以下の担体を適宜配合して製造することができる。すなわち、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、ソルビトール、マンニトール(マンニット)、セルロース誘導体等の賦形剤；デンプン(馬鈴薯デンプン、コーンスターチ、アミロペクチン等)、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィン、タルク等の滑沢剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤；脂肪酸エステル等の界面活性剤；グリセリンなどの可塑剤等を用いて製造することができる。糖衣錠の場合には、上記の担体を用いて調製される錠剤のコアに濃縮糖液(例えばアラビアゴム、ゼラチン、タルク、二酸化チタンを含有していてもよい)をコートすることができる。あるいは、容易に留去できる有機溶媒に溶かした適切なポリマーでフィルムコートされた錠剤を調製することもできる。

ソフトゼラチンカプセル剤の場合には、本発明の化合物を例えば植物油もしくはポリエチレングリコールと配合することができる。ハードゼラチンカプセルは、上記の担体のいずれかを適宜配合して調製される本発明の化合物の顆粒を用いて製造することができる。

[0091] 非経口投与用製剤のうち、注射剤、点滴剤、点眼剤、点耳剤等の形態の液体製剤は、好ましくは滅菌された等張の液体製剤として調製できる。例えば、注射剤は塩溶液、ブドウ糖溶液、または塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体を用いて調製することができる。直腸内投与剤は例えばカカオ脂等の担体を用いて、通常は坐剤の形態として調製することができる。

軟膏、クリーム剤およびゲル剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤に好適な増粘剤および／またはゲル化剤および／または溶媒を添加してもよい。例えば、該基剤としては、水および／または液体パラフィンなどの油または落花生油もしくはヒマシ油などの植物油、またはポリエチレングリコールなどの溶媒が挙げられる。増粘剤およびゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蝋、カ

ルボキシポリメチレンおよびセルロース誘導体および／またはモノステアリン酸グリセリルおよび／または非イオン性乳化剤が挙げられる。

ローション剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤で処方してもよく、一般に乳化剤、安定剤、分散剤、沈殿防止剤、または増粘剤を含んでいてもよい。

外用散剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、好適な粉末基剤、例えば、タルク、乳糖、またはデンプンによって形成してもよい。

点滴薬は水性または非水性基剤で処方してもよく、分散剤、可溶化剤、沈殿防止剤または防腐剤を含んでいてもよい。

[0092] 噴霧剤（スプレー剤、エアゾル剤、ドライパウダー製剤等）は、例えば好適な液化噴射剤を使用して、水溶液もしくは懸濁液として、または計量用量吸入器のような加圧パックから送達されるエアゾルとして処方してもよい。また、ドライパウダー製剤を用いることもできる。

吸入に適したエアゾル剤は、懸濁液または溶液のいずれかであってよく、一般に本発明の化合物およびフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボンまたはそれらの混合物などの適切な噴射剤を含む。具体的には、特にヒドロフルオロアルカン、特に1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパン等のヘプタフルオロアルカン（HFA）またはそれらの混合物を含む。エアゾル剤は所望により界面活性剤、例えばオレイン酸またはレシチンおよび共溶媒、例えばエタノールなどの当技術分野で十分公知のさらなる調剤賦形剤を含んでもよい。具体的には、例えば「Turbuhaler」（登録商標）として知られている吸入器を挙げることができる。

[0093] 吸入器もしくは通気器で用いられる、例えばゼラチンのカプセルまたはカートリッジは、本発明で用いられる化合物を吸入するための粉末混合物および乳糖またはデンプンなどの好適な粉末基剤を含有して処方してもよい。それぞれのカプセルまたはカートリッジには通常20  $\mu$ g～10mgの本発明の化合物が含まれる。または別法として、本発明で用いられる化合物は乳糖などの賦形剤を伴わずに提供してもよい。

加圧HFAエアゾルおよびドライパウダー製剤等として、経口的もしくは経鼻的に吸

入される場合には、本発明のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を10  $\mu$  m以下に微粉碎し、炭素数8~20の脂肪酸もしくはその塩(例えばオレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルサッカライド、全フッ素化もしくはポリエトキシ化された界面活性剤または他の薬学的に許容される分散剤中に懸濁することができる。

[0094] 本発明のアデニン化合物は、局所投与用製剤として非経口で投与することが好ましい。例えば、R<sup>2</sup>が置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表す化合物が挙げられる。すなわち、好適な製剤例としては、軟膏、ローション剤(溶液または懸濁液)、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、スプレー剤、エアゾル剤、ドライパウダー製剤または吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、経皮剤、経肺吸収剤、気道吸収剤または外用散剤等が挙げられる。

発明の局所投与用製剤中、本発明に用いられる有効化合物の割合は、製造される製剤の形態にもよるが、一般に0.001~10重量%であり、好ましくは0.005~1%である。また、吸入または通気用散剤において用いられる割合は、0.1~5重量%の範囲内である。

[0095] エアゾル剤は好ましくは、それぞれの計量用量またはエアゾルの「ひと吹き」には、本発明で用いられる化合物が20  $\mu$  g~2000  $\mu$  g、好ましくは約20  $\mu$  g~500  $\mu$  g含まれる。投与は1日に1回または1日に数回、例えば2、3、4または8回でよく、例えば各回1、2または3用量を与える。

該薬理学的活性は、当業者に公知の任意の評価試験で測定することができ、好ましくは、in vitro評価試験で測定することができる。具体的な測定方法としては、本明細書実施例に記載されている方法等が挙げられる。

[0096] 本発明は更に、式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、または式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物を、本明細書に記載された疾患の治療のために、逐次もしくは同時に、1または複数の以下の他の薬剤と組み合わせて投与する、併用療法を包含する。

特に、炎症性疾患、COPD、喘息およびアレルギー性鼻炎の治療には、抗TNFモノ

クローナル抗体(例えばレミケード、CDP-870およびアダリムマブ)やTNF受容体イムノグロブリン分子(例えばエンブレル)等のTNF- $\alpha$ 阻害剤;局所もしくは全身に投与される非選択的シクロオキシゲナーゼ:COX-1/COX-2阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナック、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン等のプロピオン酸類、メフェナム酸等のフェナメイト、インドメタシン、スリンダック、アザプロパゾン、フェニルブタゾン等のピラゾロン、アスピリン等のサリチル酸塩)、COX-2阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルマロコキシブ、パレコキシブおよびエトリコキシブ);グルココルチコイド(局所、経口、筋肉内、静脈内あるいは関節内投与される);メトトレキセート、レフルノミド;ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、アウラノフィンまたは他の非経口もしくは経口の金製剤等が挙げられる。

[0097] 本発明はまた、本発明の化合物と、ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニストとの併用を包含する。例えば、ジロイトン;ABT-761;フェンロイトン;テポキサリン;Abbott-79175;Abbott-85761;N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド;2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン;ゼネカZD-2138などのメキシテトラヒドロピラン;SB-210661;L-739010等のピリジニル-置換-2-シアノナフタレン化合物;L-746530等の2-シアノキノリン化合物;MK-591、MK-886およびBAY-X-1005等が挙げられる。

本発明はまた、本発明の化合物と、以下の群から選択される、ロイコトリエン(LT)B<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>、LTE<sub>4</sub>の受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する:

L-651392等のフェノチアジン化合物;CGS-25019c等のアミジノ化合物;オンタゾラスト等のベンゾキサミン;BIIL284/260等のベンゼンカルボキシイミダミド;およびザフィルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、バールカスト(Verlukast;MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP45715A)およびBAY-X-7195等の化合物。

[0098] 本発明はまた、本発明の化合物およびテオフィリンやアミノフィリンを含むメチルキサンチニン等のホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤;PDE4阻害剤を含む選択的なP

DEアイソエンザイム、アイソフォームPDE4D阻害剤またはPDE5阻害剤との併用療法を包含する。

- [0099] 本発明はまた、経口または局所で投与される、本発明の化合物と、例えば、セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリヴァスチン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロロフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、およびミゾラスチン等のヒスタミンH1受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。
- [0100] 本発明はまた、本発明の化合物と、胃腸を保護するヒスタミンタイプ2受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。
- [0101] 本発明はまた、本発明の化合物と、ヒスタミンタイプ4受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。
- [0102] 本発明はまた、本発明の化合物と、プロピルヘキセドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩、およびエチルノルエピネフリン塩酸塩等の、 $\alpha 1 / \alpha 2$ アドレナリン受容体アゴニスト、血管を収縮させる交感神経刺激剤との併用療法を包含する。
- [0103] 本発明は又、本発明の化合物と、アトロピン、ヒオシン、グリコピロレート、イプラトロピウムブロミド；チオトロピウムブロミド；オキシトロピウムブロミド；ピレンゼピン；およびピレンゼピン等のムスカリン受容体 (M1、M2およびM3) アンタゴニストを含む抗コリン剤との併用療法を包含する。
- 本発明はまた、本発明の化合物と、イソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトールテロールメシレートおよびピルブテロール等の、 $\beta$  -アドレナリン受容体アゴニスト ( $\beta$  受容体サブタイプ1-4を含む) 剤との併用療法を包含する。
- 本発明はまた、本発明の化合物と、ソディウムクロモグリケートやネドクロミルソディウム等の、クロモンとの併用療法を包含する。
- [0104] 本発明はまた、本発明の化合物と、インスリン様成長因子タイプ1 (IGF-1) ミミックとの併用療法を包含する。



本発明はまた、本発明の化合物と、フルニソリド、トリアムシノロン アセトニド、ベクロメタゾン ジプロピオネート、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニドおよびモメタゾンフロエート等の吸入グルココルチコイド等との併用療法を包含する。

[0105] 本発明はまた、本発明の化合物と、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、すなわち、ストロメリシン、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、アグリカナーゼ、特にコラゲナーゼ-1 (MMP-1)、コラゲナーゼ-2 (MMP-8)、コラゲナーゼ-3 (MMP-13)、ストロメリシン-1 (MMP-3)、ストロメリシン-2 (MMP-10) およびストロメリシン-3 (MMP-11)、MMP-9 および MMP-12 の阻害剤等との併用療法を包含する。

[0106] 本発明はまた、本発明の化合物と、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10 および CCR11 (CCファミリー) ; CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4 および CXCR5 (C-X-Cファミリー) ; CX3CR1 等の C-X3-Cファミリーのアンタゴニスト等のケモカイン受容体の調節剤との併用療法を包含する。

[0107] 本発明はまた、本発明の化合物と、サイトカインもしくはサイトカインシグナル伝達経路上で作用する薬剤を含むサイトカイン機能制御剤、例えば  $\alpha$  -、 $\beta$  - および  $\gamma$  - インターフェロン、IL1~15を含むインターロイキン(IL)、およびインターロイキンアンタゴニストまたは阻害剤との併用療法を包含する。

[0108] 本発明はまた、本発明の化合物と、イムノグロブリン(Ig)、イムノグロブリン製剤、抗IgE抗体(オマリズマブ)などのIg機能を調節する抗体やアンタゴニストとの併用療法を包含する。

[0109] 本発明はまた、本発明の化合物と、サリドマイドおよびその誘導体、レチノイド、ジトラノールおよびカルシポトリオール等の全身もしくは局所に投与される抗炎症剤との併用療法を包含する。

[0110] 本発明はまた、本発明の化合物と、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、 $\beta$ -ラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾールおよび吸入アミノグリコシド等の抗菌剤; および、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン; ザナマビル、オセルタマビル; インジナビル、ネルフィナビル、リトナビルおよびサクイナビルなどの酵素阻害剤; ディダノ

シン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビン、ジドブジン等の核酸逆転写酵素阻害剤；ネビラピンやエファビレン等の非核酸逆転写酵素阻害剤等の抗ウイルス剤との併用療法を包含する。

[0111] 本発明はまた、本発明の化合物と、ガン治療用の薬剤として知られているものとの併用療法を包含する。好ましい薬剤としては以下のものが挙げられる：

(i) 抗増殖性薬剤／抗腫瘍剤およびその組み合わせであって、腫瘍の治療剤として使われているもの。例えば、アルキル化剤（例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、およびニトロソウレア）；抗代謝剤（例えば5-フルオロウラシルやテガフルのようなフルオロピリミジン、ラルタイトレキセド、メトトレキセート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタビンおよびパクリタキセル等のアンチフォレート）；抗腫瘍性抗生物質（例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキシソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、およびミスラマイシン等のアンスラサイクリン）；抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビンレルビン等のビンカアルカロイド、タキソールやタキソトール等のタキソイド）；およびトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシン等のエポドフィロトキシン）、

(ii) 抗エストロゲン剤（例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェンなど）、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター（例えばフルベストラント）、抗アンドロゲン剤（例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、およびシプロテロンアセテート）、LHRHアンタゴニストもしくはLHRHアゴニスト（例えばゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、プロゲステゲン（例えばメゲストロールアセテート）、アロマターゼ阻害剤（例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタン）および5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤（例えばフィナステリド）等の細胞増殖抑制剤、

[0112] (iii) がん細胞の浸潤を阻害する薬剤（例えばマリマスタット等のメタロプロテアーゼ阻害剤やウロキナーゼプラスミノゲン活性化受容体の機能の阻害剤）、

(iv) 成長因子の機能阻害剤、例えば成長因子抗体、成長因子受容体抗体（例えば

抗erbb2抗体トラスツズマブおよび抗erbb1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、およびセリン／スレオリンキナーゼ機能阻害剤；例えば、上皮細胞増殖因子の阻害剤(例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(Gefitinib、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン(erlotinib、OSI-774)および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルフォリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン(CI1033)等のEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤)；例えば血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤；および肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、

(v) 血管新生阻害剤、例えば血管内皮細胞増殖因子の効果を阻害するもの(例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、国際公開パンフレット:WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856、およびWO98/13354に開示された化合物)、および他のメカニズムで作用する化合物(例えば、リノミド、インテグリン  $\alpha v \beta 3$  機能阻害剤またはアンジオスタチン)、

[0113] (vi) コンブレタスタチンA4や国際公開パンフレット:WO99/02166号、WO00/40529号、WO00/41669号、WO01/92224号、WO02/04434号およびWO02/08213号に開示された化合物等の血管損傷(vascular damaging agents)剤、

(vii) アンチセンス療法、例えばISIS2503などの、上記のターゲットに対するアンチセンス、抗-ras アンチセンス、

(viii) 遺伝子療法、例えば、異常p53や異常BRCA1もしくはBRCA2等の異常遺伝子を交換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロリダクターゼ酵素を用いるなどのGDEPT (Gene-directed enzyme pro-drug therapy) のアプローチ、多剤耐性遺伝子療法等の、化学療法や放射線療法に対する患者のトレランスを増強させるアプローチ、および

(ix) 免疫療法のアプローチ、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4またはGranulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor(GM-CSF)等のサイトカインを暴露するex-vivo、in-vivoでの患者の癌細胞への免疫を増強するためのアプローチ、T細胞アナージーを減少させるアプローチ、サイトカインを暴露した樹状細胞などの免疫

細胞を移植するアプローチ、サイトカインを暴露した腫瘍細胞株を用いるアプローチ、および抗イディオティピック抗体を用いるアプローチなど。

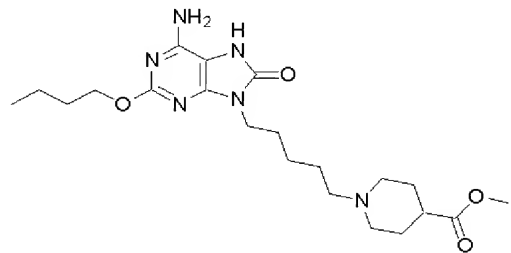
## 実施例

[0114] 以下の実施例において本発明を具体的に記載するが、もとより本発明はこれに限定されるものではない。

### 実施例1

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine) の合成

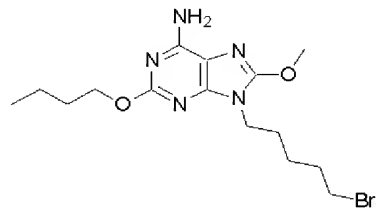
[化10]



[0115] 工程(i)

9-(5-ブロモペンチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(5-Bromopentyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化11]



2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 2.00g (8.43mmol) の DMF 溶液 (30ml) に、炭酸カリウム 1.40g (10.1mmol)、1,5-ジブロモペンタン 3.87g (16.9mmol) を加え室温で6時間攪拌した。溶媒を留去後、水80mlを加え、5%メタノール-クロロホルム (100ml) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行

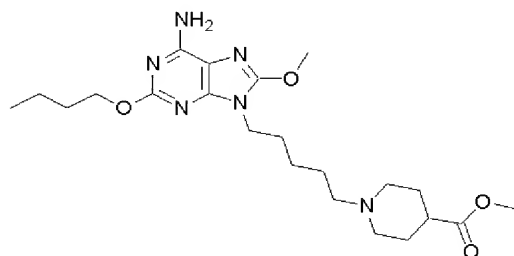
い、淡桃色固体として副題化合物1.69gを得た。収率52%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.78 (2H, bs), 4.16 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.03 (3H, s), 3.84 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.86–1.78 (2H, m), 1.74–1.60 (4H, m), 1.45–1.35 (2H, m), 1.35–1.28 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J=7.4$  Hz).

[0116] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[5-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ペンチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[5-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)pentyl]adenine)

[化12]



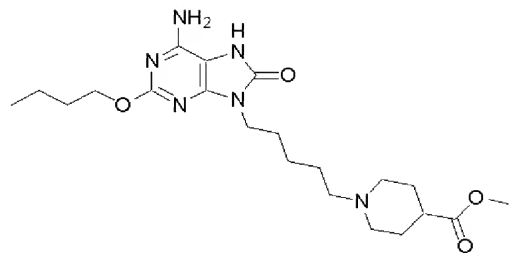
工程(i)で得られた化合物300mg (0.78mmol)のDMF溶液(10ml)に、炭酸カリウム 322 mg (2.33mmol)、メチルイソニコテート222mg(1.55mmol)を加え室温で15時間攪拌した。溶媒を留去後、水80mlを加え、5%メタノール-クロロホルム(100ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物240mgを得た。収率69%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.77 (2H, bs), 4.16 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.03 (3H, s), 3.82 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.58 (3H, s), 2.73–2.68 (2H, m), 2.29–2.21 (1H, m), 2.18 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.89–1.81 (2H, m), 1.78–1.71 (2H, m), 1.71–1.60 (4H, m), 1.55–1.46 (2H, m), 1.46–1.35 (4H, m), 1.23–1.14 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J=7.4$  Hz).

[0117] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine)

[化13]



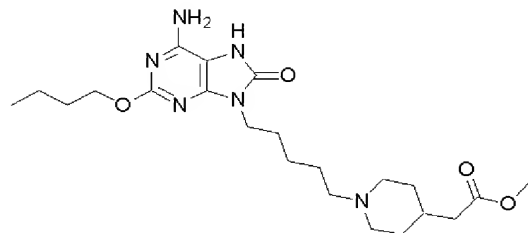
工程(ii)で得られた化合物240mg (0.54mmol)のメタノール溶液(5ml)に濃硫酸(200  $\mu$ l)を加え4時間加熱還流した。28%アンモニア水溶液で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え析出した固体を濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、白色固体として標題化合物160mgを得た。収率69%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.83 (1H, bs), 6.39 (1H, bs), 4.13 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.65 (2H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 3.58 (3H, s), 3.75–3.69 (2H, m), 2.30–2.20 (1H, m), 2.17 (2H, t,  $J$  = 7.2 Hz), 1.89–1.82 (2H, m), 1.78–1.72 (2H, m), 1.68–1.59 (4H, m), 1.55–1.45 (2H, m), 1.45–1.32 (4H, m), 1.24–1.16 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

## [0118] 実施例2

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(4-methoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine) の合成

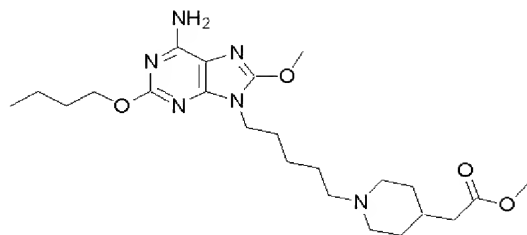
[化14]



## [0119] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[5-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[5-(4-methoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)pentyl]adenine)

[化15]



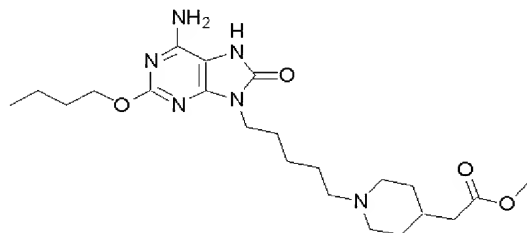
実施例1工程(i)で得られた化合物300mg (0.78mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡桃色油状体として副題化合物281mgを得た。収率78%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.77 (2H, bs), 4.15 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.04 (3H, s), 3.82 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.57 (3H, s), 2.76–2.71 (2H, m), 2.20 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 2.16 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.80–1.72 (2H, m), 1.72–1.60 (4H, m), 1.59–1.52 (2H, m), 1.45–1.35 (5H, m), 1.23–1.14 (2H, m), 1.14–1.05 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0120] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(4-methoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine)

[化16]



実施例2工程(i)で得られた化合物280mg (0.61mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で淡桃色油状体として副題化合物230mgを得た。収率85%

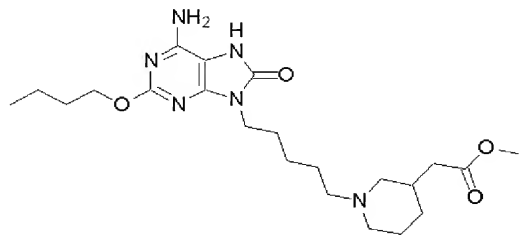
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.85 (1H, bs), 6.41 (2H, bs), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.58 (3H, s), 2.92–2.76 (2H, m), 2.33–2.18 (4H, m), 1.72–1.59 (7H, m), 1.55–1.44 (2H, m), 1.44–1.32 (4H, m), 1.27–1.18 (4H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0121] 実施例3

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(3-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン

ル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(3-methoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine) の合成

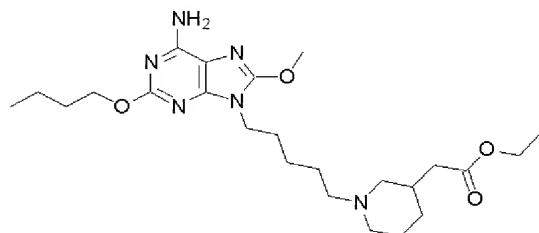
[化17]



[0122] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[5-(3-エトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[5-(3-ethoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)pentyl]-8-methoxyadenine)

[化18]



実施例1工程(i)で得られた化合物300mg (0.78mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡桃色油状体として副題化合物264mgを得た。収率71%

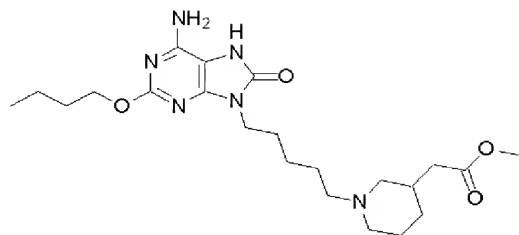
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.77 (2H, bs), 4.16 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 4.04 (3H, s), 4.03 (2H, q,  $J$  = 7.1 Hz), 3.82 (2H, t,  $J$  = 6.9 Hz), 2.67–2.57 (2H, m), 2.22–2.10 (4H, m), 1.89–1.75 (2H, m), 1.72–1.50 (7H, m), 1.45–1.31 (6H, m), 1.23–1.13 (2H, m), 1.16 (3H, t,  $J$  = 7.1 Hz), 0.92 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

[0123] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(3-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(3-methoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine)

[化19]





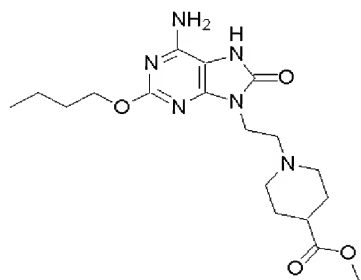
実施例3工程(ii)で得られた化合物260mg (0.55mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で淡桃色油状体として副題化合物160mgを得た。収率65%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.83 (1H, bs), 6.39 (2H, bs), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.64 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.58 (3H, s), 2.74–2.60 (2H, m), 2.27–2.12 (4H, m), 1.94–1.78 (2H, m), 1.70–1.50 (7H, m), 1.49–1.31 (5H, m), 1.26–1.16 (2H, m), 0.95–0.89 (1H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

#### [0124] 実施例4

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-oxoadenine) の合成

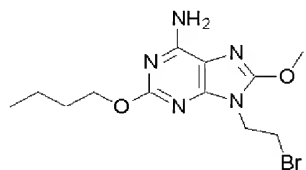
[化20]



#### [0125] 工程(i)

9-(2-ブロモエチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(2-Bromoethyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化21]

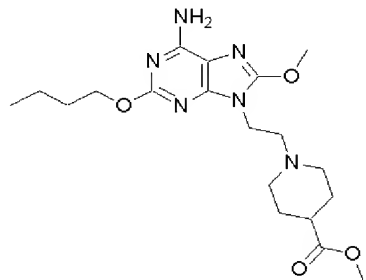


2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-8-methoxyadenine) 500mg (2.11mmol) を用い、実施例1工程(i)と同様の方法で白色固体として副題化合物573mgを得た。収率79%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.31 (2H, brs), 4.32 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 4.27 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.12 (3H, s), 3.66 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.79–1.72 (2H, m), 1.52–1.46 (2H, m), 0.95 (3H, t,  $J=7.4$  Hz).

[0126] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[2-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]adenine) [化22]

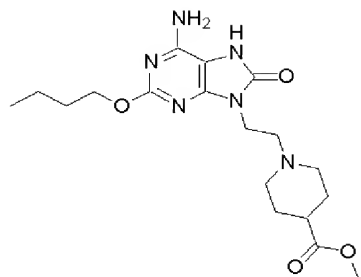


工程(i)で得られた化合物200mg (0.58mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で白色固体として副題化合物99mgを得た。収率42%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.15 (2H, brs), 4.26 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 4.11 (3H, s), 4.04 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 3.67 (3H, s), 2.93–2.88 (2H, m), 2.69 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.28–2.23 (1H, m), 2.15–2.08 (2H, m), 1.87–1.64 (6H, m), 1.52–1.46 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J=7.4$  Hz).

[0127] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-oxoadenine) [化23]



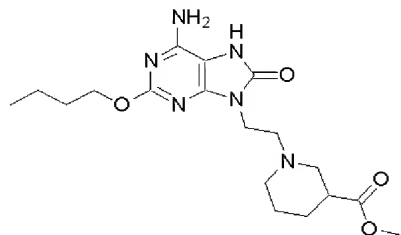
工程(ii)で得られた化合物99mg (0.24mmol)に塩酸-メタノール(20ml)を加え、室温で12時間攪拌した。減圧下濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣にヘキサンを加え、結晶を濾取り、白色固体として標題化合物38mgを得た。収率40%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.90 (1H, brs), 6.42 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.76 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.58 (3H, s), 2.88–2.83 (2H, m), 2.55 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.32–2.25 (1H, m), 2.08–1.95 (2H, m), 1.75–1.37 (8H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0128] 実施例5

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(3-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-oxoadenine) の合成

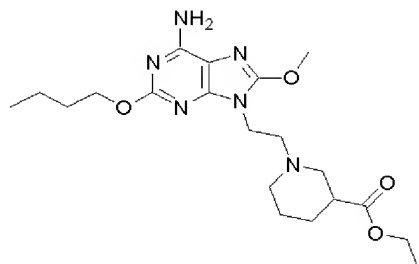
[化24]



[0129] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[2-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[2-(3-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-methoxyadenine)

[化25]



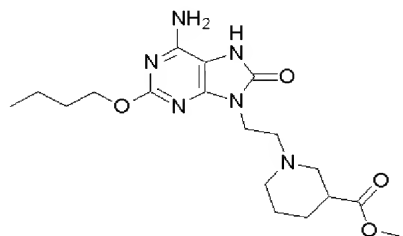
実施例4工程(i)で得られた化合物200mg (0.58mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で白色固体として副題化合物162mgを得た。収率66%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.19 (2H, brs), 4.26 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.11 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.04 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 3.67 (3H, s), 3.09 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.69 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 2.50–2.42 (1H, m), 2.21 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.80–1.38 (8H, m), 1.23 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0130] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(3-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-oxoadenine)

[化26]



工程(i)で得られた化合物162mg (0.39mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物123mgを得た。収率81%

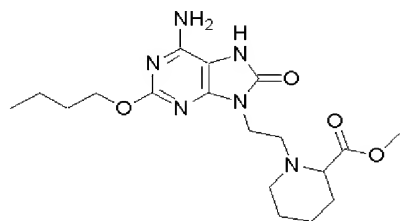
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.87(1H, brs), 6.40 (2H, brs), 4.15–4.11 (2H, m), 3.79–3.73 (2H, m), 3.56 (3H, s), 2.94 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.61–2.56 (2H, m), 2.41 (1H, m), 2.16 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.80–1.34 (8H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0131] 実施例6

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(2-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-oxoadenine)

}8-oxoadenine) の合成

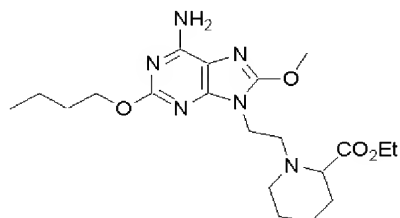
[化27]



[0132] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[2-(2-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[2-(2-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-methoxyadenine)

[化28]

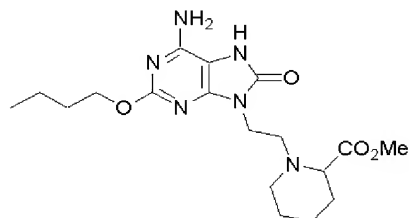


実施例4工程(i)で得られた化合物400mg (1.16mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で白色固体として副題化合物425mgを得た。収率87%

[0133] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(2-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-oxoadenine)

[化29]



工程(i)で得られた化合物 425 mg(0.98 mmol)に1N NaOH水溶液3 mlを加え、100℃で5時間加熱攪拌した。濃塩酸で中和後、溶媒を留去した。残渣にメタノール5ml、濃硫酸 600  $\mu$  lを加え、90℃で17時間加熱攪拌した。28%アンモニア水溶液で中和後

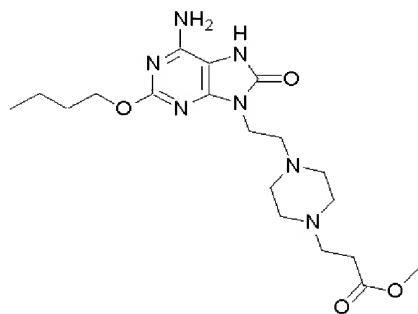
、溶媒を留去した。水を加えた後に、白色の固体を濾取した。濾取した白色固体をカラムクロマトグラフィーにより精製し、110mg (0.29mmol)の白色固体として副題化合物を得た。収率29%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.83 (1H, bs), 6.38 (1H, bs), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.78–3.59 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.28–3.23 (1H, m), 3.06–2.94 (1H, m), 2.82–2.73 (1H, m), 2.65–2.57 (1H, m), 2.38–2.29 (1H, m), 1.69–1.49 (5H, m), 1.49–1.30 (5H, m), 0.90 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0134] 実施例7

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(2-methoxycarbonyl)ethyl}piperazin-1-yl]ethyl]-8-oxoadenine) の合成

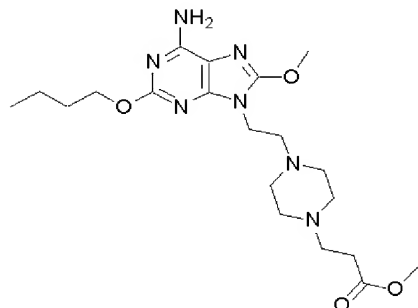
[化30]



[0135] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[2-{4-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペリジン-1-イル}エチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[2-{4-(2-methoxycarbonyl)ethyl}piperazin-1-yl]ethyl]adenine)

[化31]



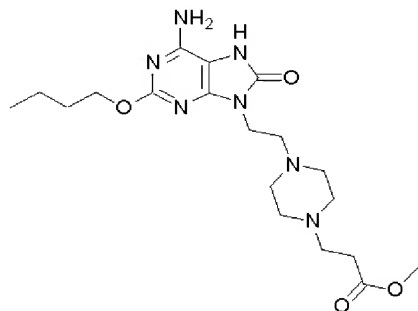
実施例4工程(i)で得られた化合物300mg (0.87mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で無色油状体として副題化合物169mgを得た。収率45%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.76 (1H, bs), 4.14 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.03 (3H, s), 3.92 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.57 (3H, s), 2.57 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.50–2.47 (2H, m), 2.47–2.34 (6H, m), 2.34–2.23 (4H, m), 1.68–1.60 (2H, m), 1.44–1.34 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J=7.4$  Hz).

[0136] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(2-methoxycarbonylethyl)piperazin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine)

[化32]



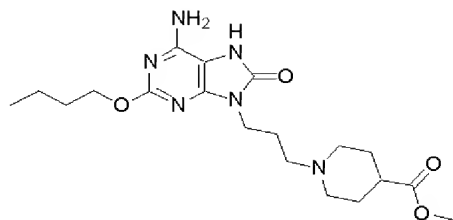
工程(i)で得られた化合物160mg (0.37mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として副題化合物90mgを得た。収率58%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.84 (1H, bs), 6.40 (1H, bs), 4.13 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.77 (2H, t,  $J=6.0$  Hz), 3.57 (3H, s), 2.59–2.53 (2H, m), 2.53–2.48 (2H, m), 2.47–2.22 (10H, m), 1.67–1.59 (2H, m), 1.43–1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J=7.4$  Hz).

[0137] 実施例8

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-oxoadenine) の合成

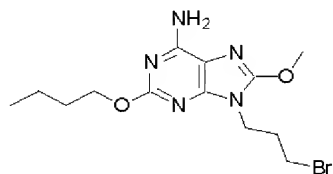
[化33]



## [0138] 工程(i)

9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(3-Bromopropyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

## [化34]



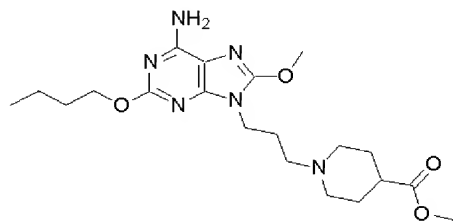
2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 2.00g (8.43mmol)を用い、実施例1工程(i)と同様の方法で白色固体として副題化合物0.75gを得た。収率25%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.21 (2H, brs), 4.28 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.12 (3H, s), 4.09 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.38 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.36–2.32 (2H, m), 1.79–1.73 (2H, m), 1.52–1.46 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

## [0139] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[3-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[3-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]adenine)

## [化35]



工程(i)で得られた化合物150mg (0.42mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で白色固体として副題化合物120mgを得た。収率68%

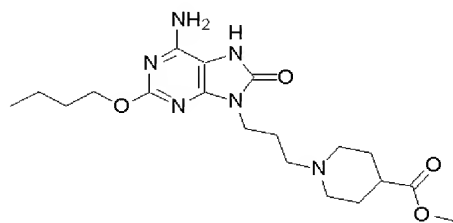


$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.24 (2H, brs), 4.26 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.10 (3H, s), 3.97 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 3.67 (3H, s), 2.83–2.79 (2H, m), 2.34 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.31–2.24 (1H, m), 2.00–1.51 (10H, m), 1.52–1.46 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0140] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-oxoadenine)

[化36]



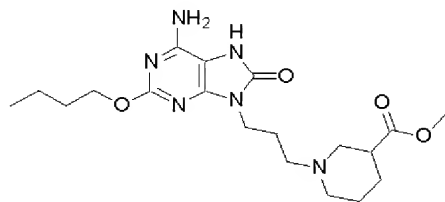
工程(ii)で得られた化合物120mg (0.29mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物96mgを得た。収率83%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.90 (1H, brs), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.69 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.58 (3H, s), 2.75–2.71 (2H, m), 2.28–2.23 (3H, m), 1.87–1.35 (12H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0141] 実施例9

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(3-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-oxoadenine) の合成

[化37]

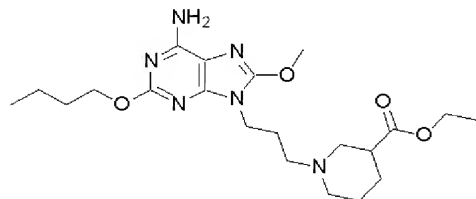


[0142] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[3-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-メトキシ-

デニン (2-Butoxy-9-[3-(3-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-methoxyadenine)

[化38]



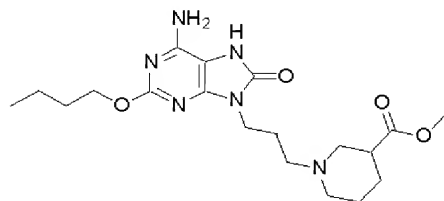
実施例9工程(i)で得られた化合物150mg (0.42mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で白色固体として副題化合物174mgを得た。収率96%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.19 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.11 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.10 (3H, s), 3.97 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.92 (1H, m), 2.70 (1H, m), 2.51–2.42 (1H, m), 2.38 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.96 (1H, m), 1.94–1.45 (11H, m), 1.25 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0143] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(3-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-oxoadenine)

[化39]



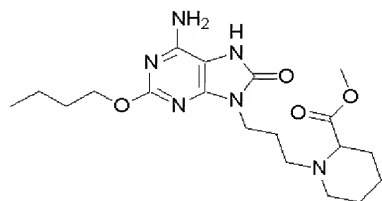
工程(i)で得られた化合物174mg (0.40mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物98mgを得た。収率60%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.86 (1H, brs), 6.40 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.67 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.58 (3H, s), 2.75 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.39 (1H, m), 2.29–2.25 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.88 (1H, m), 1.82–1.32 (10H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

## [0144] 実施例10

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(2-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-oxoadenine) の合成

[化40]



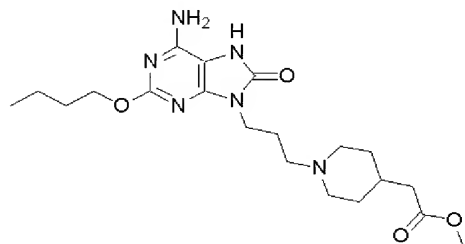
実施例46で得られた化合物31mg (0.079mmol)をメタノール(20ml)に溶解し、濃硫酸(2ml)を加え、36時間還流した。放冷後、アンモニアで中和し、減圧下濃縮乾固した。残渣に水を加え、結晶を濾取し、白色固体として標題化合物17mgを得た。収率53%。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.39 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J$ = 6.6 Hz), 3.82-3.56 (2H, m), 3.55 (3H, s), 3.20 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.55-1.34 (15H, m), 0.92 (3H, t,  $J$ = 7.4 Hz).

## [0145] 実施例11

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-[4-(2-methoxy-2-oxoethyl)piperidin-1-yl]propyl]-8-oxoadenine) の合成

[化41]



## [0146] 工程(i)

メチル ピペリジン-4-イルアセテート (Methyl piperidin-4-ylacetate) 塩酸塩

メチル 1-Boc-ピペリジン-4-イルアセテート (Methyl 1-Boc-piperidin-4-ylacetate)

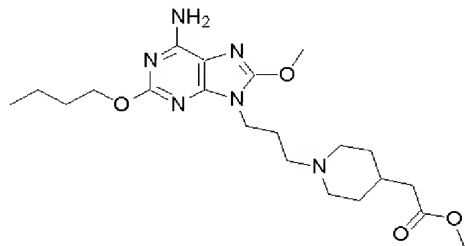
塩酸塩 1.00g (3.89mmol)に4 N 塩酸-ジオキサン(20ml)を加え、室温で4時間攪拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣にヘキサンを加え、結晶を濾取し、白色固体として副題化合物0.57gを得た。収率76%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.76 (1H, brs), 3.60 (3H, s), 3.21 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.30 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.95 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.37 (2H, m).

[0147] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{3-[4-(2-メトキシ-2-オキシエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル}アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-{3-[4-(2-methoxy-2-oxoethyl)piperidin-1-yl]propyl}adenine)

[化42]



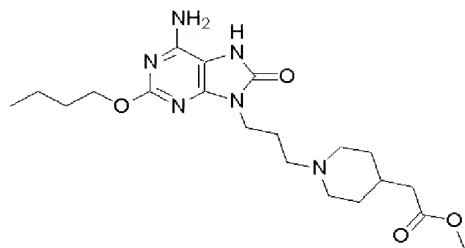
実施8工程(i)で得られた化合物150mg (0.42mmol)と実施例11工程(i)で得られた化合物162mg (0.84mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で白色固体として副題化合物102mgを得た。収率56%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.11 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.10 (3H, s), 3.97 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.66 (3H, s), 2.85–2.80 (2H, m), 2.34 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.22 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.95–1.85 (4H, m), 1.79–1.65 (5H, m), 1.52–1.46 (2H, m), 1.30–1.17 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0148] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[4-(2-メトキシ-2-オキシエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{3-[4-(2-methoxy-2-oxoethyl)piperidin-1-yl]propyl}-8-oxoadenine)

[化43]



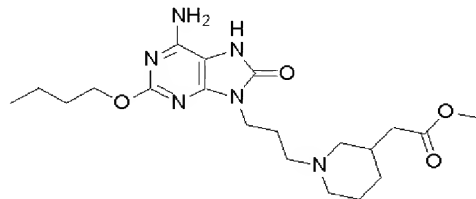
工程(ii)で得られた化合物102mg (0.24mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物60mgを得た。収率61%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.37 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J$ = 6.4 Hz), 3.67 (2H, t,  $J$ = 6.8 Hz), 3.58 (3H, s), 2.76–2.72 (2H, m), 2.28–2.17 (4H, m), 1.87–1.03 (13H, m), 0.89 (3H, t,  $J$ = 7.4 Hz).

[0149] 実施例12

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-[3-(2-methoxy-2-oxoethyl)piperidin-1-yl]propyl]-8-oxoadenine) の合成

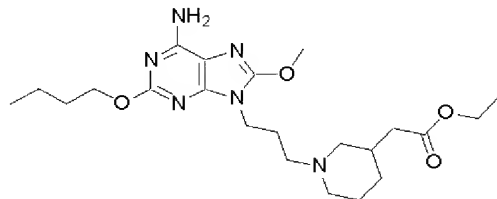
[化44]



[0150] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[3-[3-(2-エトキシ-2-オキシエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[3-[3-(2-ethoxy-2-oxoethyl)piperidin-1-yl]propyl]adenine)

[化45]



実施例8工程(i)で得られた化合物150mg (0.42mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同

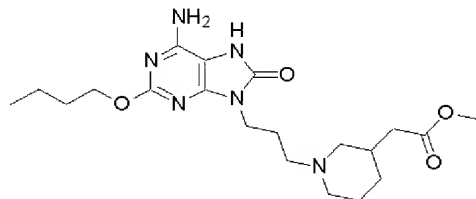
様の方法で白色固体として副題化合物150mgを得た。収率80%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.11 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.13 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 4.10 (3H, s), 3.96 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.76–2.71 (2H, m), 2.32 (2H, t,  $J = 7.8$  Hz), 2.19 (2H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.12–1.71 (4H, m), 1.69–1.46 (9H, m), 1.24 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0151] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-[3-(2-methoxy-2-oxoethyl)pyperidin-1-yl]propyl]-8-oxoadenine)

[化46]



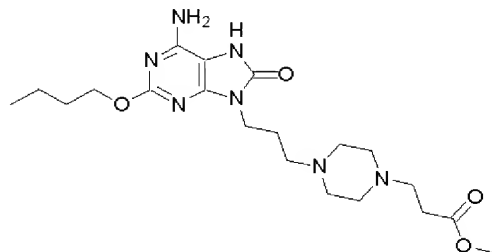
工程(i)で得られた化合物150mg (0.33mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物84mgを得た。収率60%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.85 (1H, brs), 6.37 (2H, brs), 4.15 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.68 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.58 (3H, s), 2.66–2.62 (2H, m), 2.24–2.18 (4H, m), 1.90–1.35 (13H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0152] 実施例13

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-[4-(3-methoxy-3-oxopropyl)pyperazin-1-yl]propyl]-8-oxoadenine) の合成

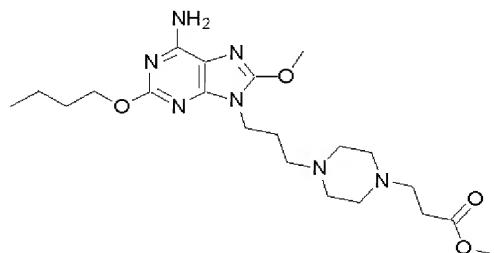
[化47]



## [0153] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{3-[4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-1-イル]プロピル}アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-{3-[(4-(3-methoxy-3-oxopropyl)piperazin-1-yl)propyl]adenine}

[化48]



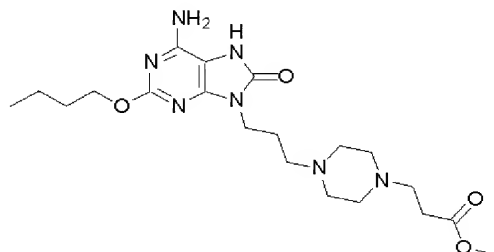
実施例8工程(i)で得られた化合物200mg (0.56 mmol) を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で白色固体として副題化合物110mgを得た。収率44%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.14 (2H, brs), 4.26 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.10 (3H, s), 3.97 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.68 (3H, s), 2.68 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.49 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.43 (8H, m), 2.37 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.96–1.91 (2H, m), 1.78–1.72 (2H, m), 1.52–1.46 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

## [0154] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{3-[4-(3-methoxy-3-oxopropyl)piperazin-1-yl]propyl}-8-oxoadenine)

[化49]



工程(i)で得られた化合物110mg (0.25mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物83mgを得た。収率78%

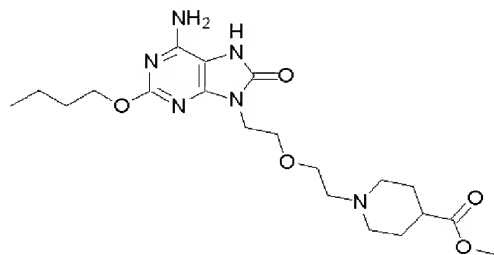
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.82 (1H, brs), 6.39 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.97

(2H, t, J= 6.9 Hz), 3.58 (3H, s), 2.45–2.20 (14H, m), 1.78–1.74 (2H, m), 1.66–1.62 (2H, m), 1.42–1.36 (2H, m), 0.92 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0155] 実施例14

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エトキシ]エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-[2-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethoxy]ethyl]-8-oxoadenine) の合成

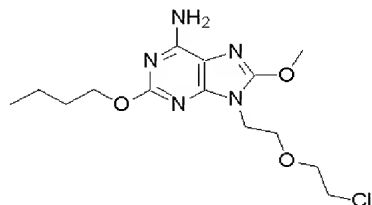
[化50]



[0156] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[2-(2-クロロエトキシ)エチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[2-(2-chloroethoxy)ethyl]-8-methoxyadenine)

[化51]



2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 2.00g (8.43mmol)を用い、実施例1工程(i)と同様の方法で白色固体として副題化合物1.18gを得た。収率41%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.45 (2H, brs), 4.34 (2H, t, J= 6.7 Hz), 4.23 (2H, t, J= 4.3 Hz), 4.19 (3H, s), 3.80 (2H, t, J= 4.3 Hz), 3.75 (2H, t, J= 4.8 Hz), 3.60 (2H, t, J= 4.8 Hz), 1.81–1.73 (2H, m), 1.52–1.46 (2H, m), 0.95 (3H, t, J= 7.4 Hz).

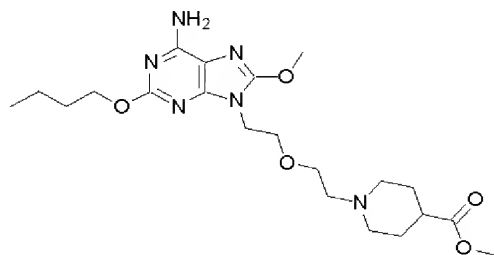
[0157] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[2-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エトキシ]エチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[2-[2-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethoxy]ethyl]adenine)



hoxy]ethyl]adenine)

[化52]



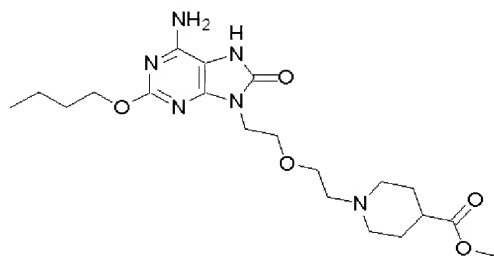
工程(i)で得られた化合物200mg (0.58mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で白色固体として副題化合物82mgを得た。収率31%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.13 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.11 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 4.10 (3H, s), 3.76 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.69 (3H, s), 3.75 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 2.81–2.76 (2H, m), 2.46 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 2.29–2.20 (1H, m), 2.00–1.93 (2H, m), 1.81–1.70 (6H, m), 1.52–1.46 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0158] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エトキシ]エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-[2-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)ethoxy]ethyl]-8-oxoadenine)

[化53]



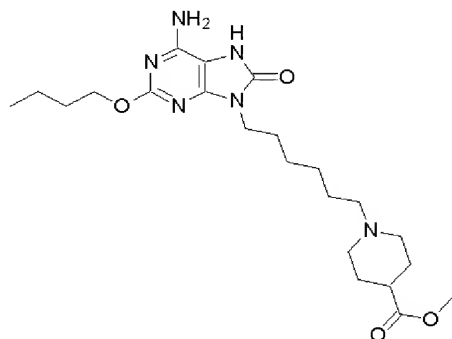
工程(ii)で得られた化合物82mg (0.18mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物54mgを得た。収率68%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.84 (1H, brs), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.82 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.59 (3H, s), 3.48 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 2.71–2.67 (2H, m), 2.36 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 2.28–2.18 (1H, m), 1.99–1.90 (2H, m), 1.70–1.62 (4H, m), 1.47–1.34 (4H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

## [0159] 実施例15

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘキシル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)hexyl]-8-oxoadenine) の合成

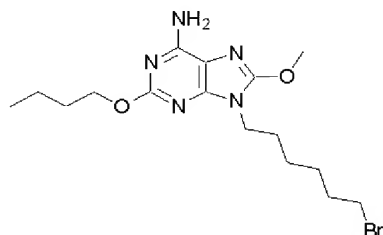
[化54]



## [0160] 工程(i)

2-ブトキシ-9-(6-ブロモヘキシル)-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-(6-bromohexyl)-8-methoxyadenine)

[化55]



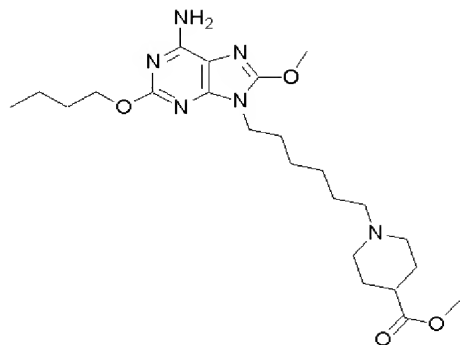
2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 300mg(1.26mmol)を用い、実施例1工程(i)と同様の方法で白色固体として標題化合物384mgを得た。収率76%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.14 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.11 (2H, s), 4.27 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.39 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.86–1.75 (6H, m), 1.52–1.46 (4H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

## [0161] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[6-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘキシル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[6-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)hexyl]adenine)

[化56]



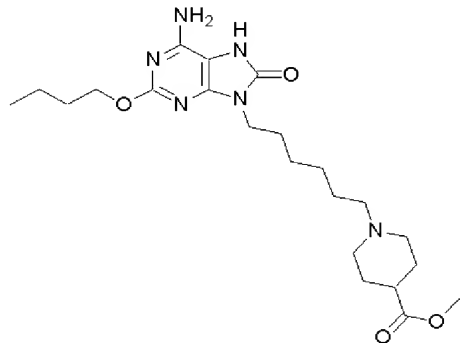
工程(i)で得られた化合物150mg (0.38mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物144mgを得た。収率80%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.12 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.16 (3H, s), 3.91 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.67 (3H, s), 2.86 (2H, d,  $J = 11.3$  Hz), 2.30–2.24 (3H, m), 1.95–1.88 (4H, m), 1.78–1.73 (6H, m), 1.52–1.45 (4H, m), 1.32–1.30 (4H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0162] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘキシル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)hexyl]-8-oxoadenine)

[化57]



工程(ii)で得られた化合物144mg (0.31mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物112mgを得た。収率80%

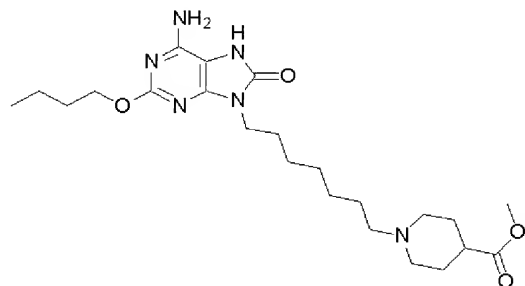
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.84 (1H, brs), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.60 (3H, s), 2.88–2.69 (2H, m), 2.36–2.15 (3H, m), 1.98–1.73 (

4H, m), 1.68–1.56 (6H, m), 1.44–1.34 (6H, m), 1.27–1.23 (4H, m), 0.92 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0163] 実施例16

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)heptyl]-8-oxoadenine) の合成

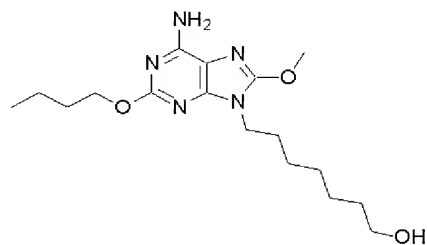
[化58]



[0164] 工程(i)

2-ブトキシ-9-(7-ヒドロキシヘプチル)-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-(7-hydroxyheptyl)-8-methoxyadenine)

[化59]



2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 300mg (1.26mmol)のDMF溶液(10ml)に、炭酸カリウム 350mg (2.53mmol)、7-ブロモヘプタノール493mg (2.53mmol)を加え室温で5時間攪拌した。溶媒を留去後、水30mlを加え、5%メタノールクロロホルム (100 ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、淡桃色油状物として副題化合物198mgを得た。収率45%

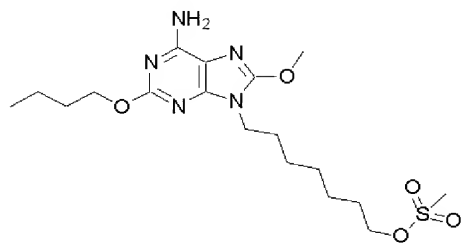
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.14 (2H, brs), 4.28 (2H, t, J= 6.7 Hz), 4.11 (3H, s), 4.28 (2H,

t, J= 6.7 Hz), 3.92 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.65–3.61 (2H, m), 3.38 (1H, brs), 1.78–1.67 (6H, m), 1.56–1.46 (4H, m), 1.33–1.25 (4H, m), 0.96 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0165] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-(7-メタンスルホキシヘプチル)-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-(7-methanesulfoxyheptyl)-8-methoxyadenine)

[化60]



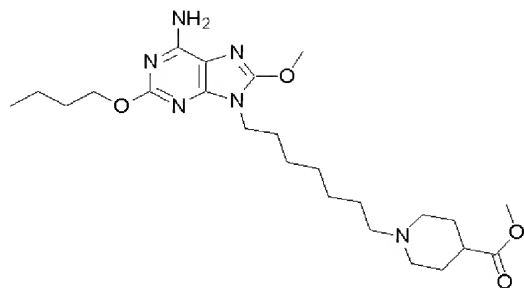
2-ブトキシ-9-(7-ヒドロキシヘプチル)-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-(7-hydroxyheptyl)-8-methoxyadenine) 198mg (0.56mmol)のTHF溶液(10ml)に、トリエチルアミン 48  $\mu$ l (0.62mmol)、4-ジメチルアミノピリジン14mg (0.11mmol)を加え室温で10分間攪拌した。溶媒を留去後、水20mlを加え、5%メタノール-クロロホルム(100ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、白色固体として副題化合物168mgを得た。収率70%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.11 (2H, brs), 4.27 (2H, t, J= 6.7 Hz), 4.21 (2H, t, J= 6.5 Hz), 4.11 (3H, s), 3.92 (2H, t, J= 7.1 Hz), 3.00 (3H, s), 1.79–1.71 (6H, m), 1.52–1.47 (2H, m), 1.38–1.30 (6H, m), 0.96 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0166] 工程(iii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[7-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘプチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[7-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)heptyl]adenine)

[化61]



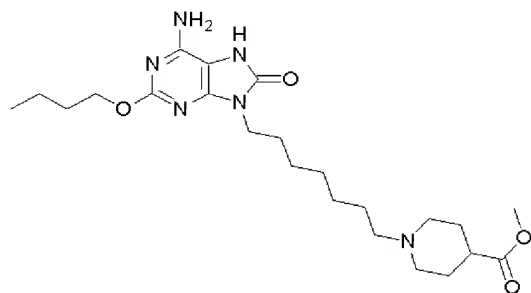
工程(ii)で得られた化合物168mg (0.39mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物102mgを得た。収率55%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.13 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.11 (3H, s), 3.91 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.68 (3H, s), 2.86 (2H, d,  $J = 11.1$  Hz), 2.31–2.25 (3H, m), 1.96–1.85 (4H, m), 1.78–1.73 (6H, m), 1.52–1.46 (4H, m), 1.31–1.27 (6H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0167] 工程(iv)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[7-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)heptyl]-8-oxoadenine)

[化62]



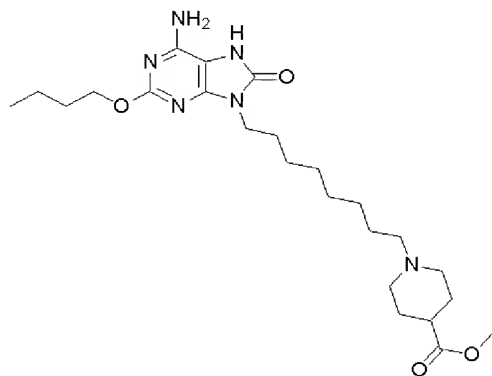
工程(iii)で得られた化合物102mg (0.21mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物58mgを得た。収率59%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.84 (1H, brs), 6.40 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.60 (3H, s), 2.73 (2H, d,  $J = 10.9$  Hz), 2.20–2.11 (1H, m), 2.18 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.87 (2H, t,  $J = 10.9$  Hz), 1.77 (2H, d,  $J = 12.1$  Hz), 1.66–1.62 (4H, m), 1.53–1.50 (2H, m), 1.42–1.36 (4H, m), 1.25–1.22 (6H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

## [0168] 実施例17

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[8-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)オクチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[8-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)octyl]-8-oxoadenine) の合成

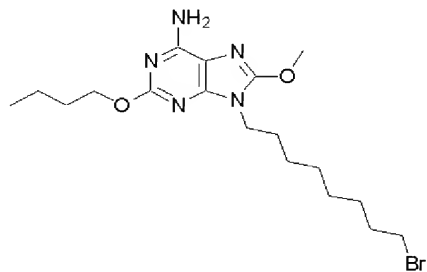
[化63]



## [0169] 工程(i)

9-(8-ブロモオクチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(8-Bromooctyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化64]

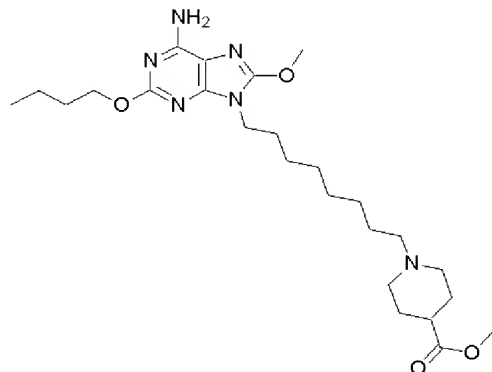


2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 300mg (1.26mmol)を用い、実施例1工程(i)と同様の方法で淡桃色油状物として標題化合物361mgを得た。収率70%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.12 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.11 (3H, s), 3.91 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.39 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.85–1.75 (6H, m), 1.52–1.29 (10H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

## [0170] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[8-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)オクチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[8-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)octyl]adenine)  
[化65]

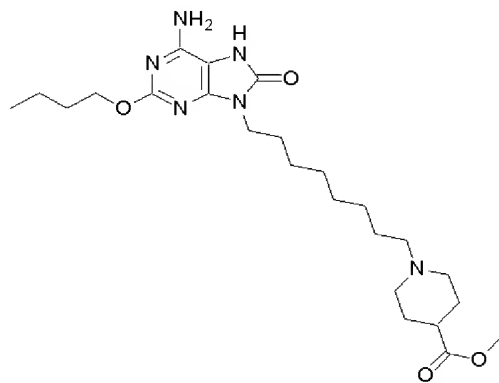


工程(i)で得られた化合物200 mg (0.46mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物174mgを得た。収率78%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.12 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.11 (3H, s), 3.91 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.68 (3H, s), 2.86 (2H, d,  $J = 11.4$  Hz), 2.29–2.25 (3H, m), 1.96–1.88 (4H, m), 1.80–1.73 (6H, m), 1.52–1.45 (4H, m), 1.29–1.26 (8H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0171] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[8-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)オクチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[8-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)octyl]-8-oxoadenine)  
[化66]



工程(ii)で得られた化合物174mg (0.36mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方



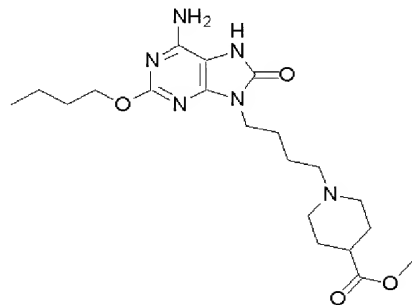
法で白色固体として標題化合物139mgを得た。収率85%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.82 (1H, brs), 6.45 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.60 (3H, s), 2.75 (2H, d,  $J = 10.9$  Hz), 2.31–2.17 (3H, m), 1.89–1.76 (4H, m), 1.66–1.59 (4H, m), 1.57–1.47 (2H, m), 1.42–1.34 (4H, m), 1.25–1.22 (8H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0172] 実施例18

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

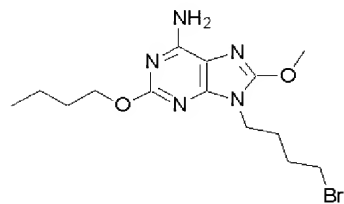
[化67]



[0173] 工程(i)

9-(4-ブロモブチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(4-Bromobutyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化68]



2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 300mg (1.26mmol)を用い、実施例1工程(i)と同様の方法で白色固体として標題化合物378mgを得た。収率81%

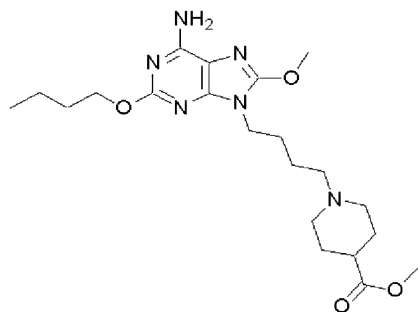
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.18 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.12 (3H, s), 3.97 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 3.44 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 1.94–1.85 (4H, m), 1.78–1.75 (2H, m), 1.52–1

.47 (2H, m), 0.97 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0174] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]アデニン  
(2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]adenine)

[化69]



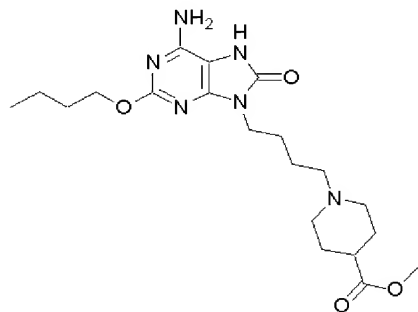
工程(i)で得られた化合物150mg (0.40mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物141mgを得た。収率81%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.16 (2H, brs), 4.27 (2H, t, J= 6.7 Hz), 4.10 (3H, s), 3.94 (2H, t, J= 7.2 Hz), 3.67 (3H, s), 2.83 (2H, d, J= 11.3Hz), 2.34-2.26 (3H, m), 1.95-1.87 (4H, m), 1.78-1.71 (6H, m), 1.52-1.46 (4H, m), 0.96 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0175] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン  
(2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(4-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine)

[化70]



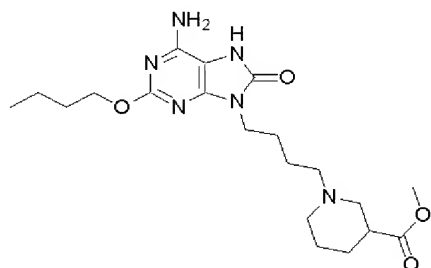
工程(ii)で得られた化合物141mg (0.32mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物92mgを得た。収率68%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.84 (1H, brs), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.66 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.59 (3H, s), 2.73 (2H, d,  $J = 11.3$  Hz), 2.26–2.22 (3H, m), 1.87–1.74 (4H, m), 1.66–1.62 (4H, m), 1.54–1.44 (2H, m), 1.41–1.36 (4H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0176] 実施例19

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(3-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

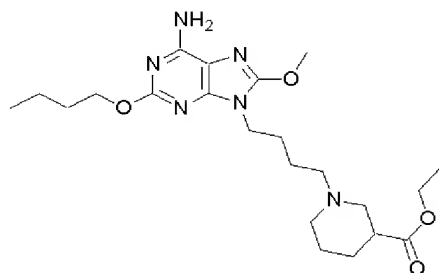
[化71]



[0177] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(3-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]adenine)

[化72]



実施例18工程(i)で得られた化合物300mg (0.81mmol)と3-エトキシカルボニルピペリジン633mg (4.0mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物295mgを得た。収率82%

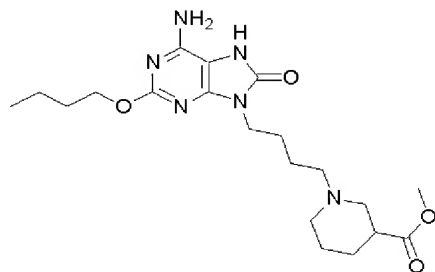
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.14 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.15–4.10 (5H, m), 3.94 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.94–2.91 (1H, m), 2.73–2.70 (1H, m), 2.54–2.51 (1H, m), 2.35

(2H, t, J = 7.6Hz), 2.12–2.09 (1H, m), 1.94–1.91 (2H, m), 1.80–1.69 (5H, m), 1.52–1.46 (6H, m), 1.25 (3H, t, J = 7.1Hz), 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0178] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(3-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine)

[化73]



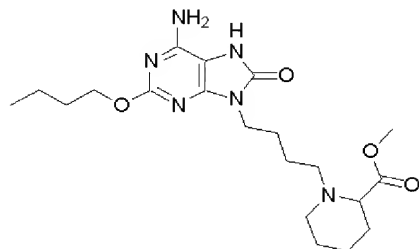
工程(ii)で得られた化合物295mg (0.66mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物222mgを得た。収率80%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.84 (1H, brs), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.58 (3H, s), 2.75–2.71 (1H, m), 2.56–2.47 (2H, m), 2.28–2.25 (2H, m), 2.11–2.07 (1H, m), 1.93–1.89 (1H, m), 1.76–1.72 (1H, m), 1.66–1.60 (5H, m), 1.41–1.34 (6H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0179] 実施例20

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(2-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

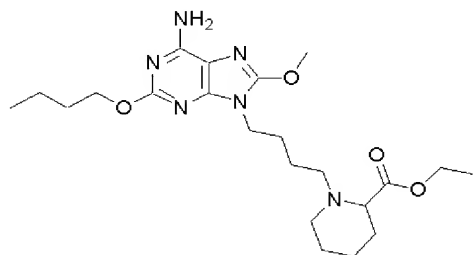
[化74]



## [0180] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(2-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-7,8-dihydro-9-[4-(2-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]adenine)

[化75]



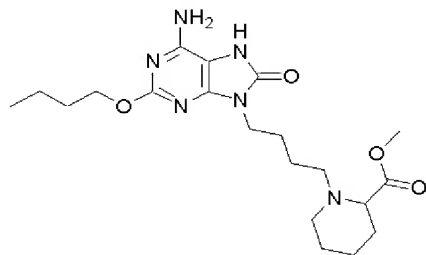
実施例18工程(i)で得られた化合物300mg (0.81mmol)と2-エトキシカルボニルピペリジン633mg (4.0mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物188mgを得た。収率52%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.12 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.21–4.16 (2H, m), 4.10 (3H, s), 3.93 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.35–3.23 (1H, m), 3.04–2.98 (1H, m), 2.57–2.48 (1H, m), 2.30–2.22 (1H, m), 2.12–2.06 (1H, m), 1.78–1.72 (4H, m), 1.57–1.47 (8H, m), 1.29–1.23 (5H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

## [0181] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(2-methoxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine)

[化76]



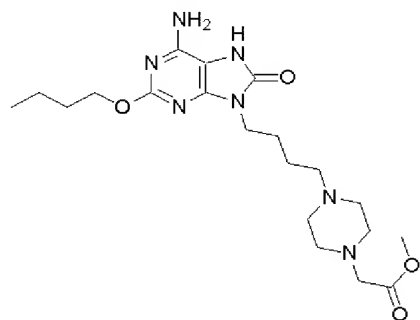
工程(ii)で得られた化合物188mg (0.66mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物54mgを得た。収率31%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.87 (1H, brs), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.59 (3H, s), 3.10–3.08 (1H, m), 2.88–2.82 (1H, m), 2.49–2.41 (1H, m), 2.27–2.19 (1H, m), 2.17–2.09 (1H, m), 1.68–1.61 (6H, m), 1.46–1.32 (8H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0182] 実施例21

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[(4-メトキシカルボニルメチル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[(4-methoxycarbonylmethyl)piperazin-1-yl]butyl]-8-oxoadenine) の合成

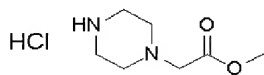
[化77]



[0183] 工程(i)

N-メトキシカルボニルメチルピペラジン・塩酸塩 (N-Methoxycarbonylmethylpiperazine hydrochloride)

[化78]



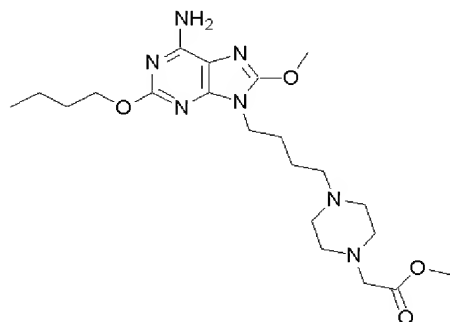
t-ブトキシカルボニルピペラジン3g (16mmol)のTHF50ml溶液に炭酸カリウム 2.2g (16mmol)、ブromo酢酸メチル4.9g (32mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。溶媒を濃縮し残渣をクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を濃縮し、N-メトキシカルボニルメチル体をブromo酢酸メチルとの混合物として得た。続いて残渣に4N塩酸-ジオキサン20mlを加え室温で1時間攪拌後、析出物をジオキサンで濾取し、白色固体として標題化合物2.4gを得た。収率78%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{Methanol}-d_4$ )  $\delta$  4.33 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.75–3.72 (4H, m), 3.66–3.63 (4H, m).

## [0184] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-[(4-メトキシカルボニルメチル)ピペラジン-1-イル]ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-[(4-methoxycarbonylmethyl)piperazin-1-yl]butyl]adenine)

[化79]



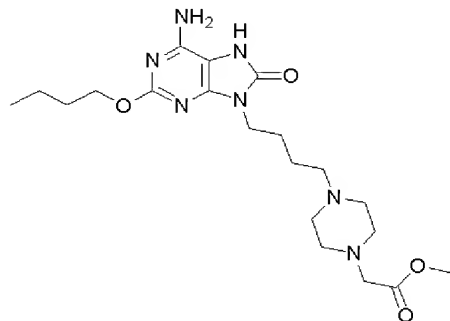
工程(i)で得られた化合物209mg (1.08 mmol)と9-(4-ブロモブチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(4-bromobutyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine) 200mg (0.54mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物164mgを得た。収率68%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.13 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.10 (3H, s), 3.94 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.72 (3H, s), 3.21 (2H, s), 2.58-2.49 (8H, m), 2.38-2.34 (2H, t, 7.6Hz), 1.81-1.71 (4H, m), 1.54-1.44 (4H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

## [0185] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-メトキシカルボニルメチルピペラジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(4-methoxycarbonylmethylpiperazin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine)

[化80]



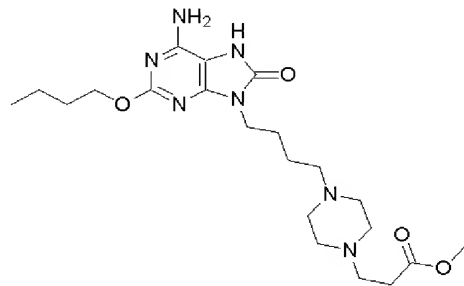
工程(ii)で得られた化合物164mg (0.36mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物57mgを得た。収率36%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.84 (1H, brs), 6.41 (2H, brs), 4.15 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.67 (2H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 3.60 (3H, s), 3.20 (2H, s), 2.47–2.31 (8H, m), 1.67–1.61 (4H, m), 1.54–1.34 (4H, m), 0.92 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

[0186] 実施例22

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{4-[4-(2-methoxycarbonylethyl)piperazin-1-yl]butyl}-8-oxoadenine) の合成

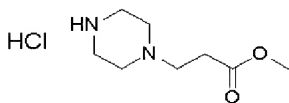
[化81]



[0187] 工程(i)

N-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペラジン・塩酸塩 (N-(2-Methoxycarbonylethyl)piperazine hydrochloride)

[化82]



3-ブロモプロピオン酸メチル3.2g (20mmol) を用い、実施例21工程(i)と同様の方法で白色固体として副題化合物2.2gを得た。収率65%

$^1\text{H}$  NMR (Methanol- $d_4$ )  $\delta$  3.77 (3H, s), 3.73–3.62 (8H, m), 3.59 (2H, t,  $J$  = 7.0Hz), 2.99 (2H, t,  $J$  = 7.0Hz).

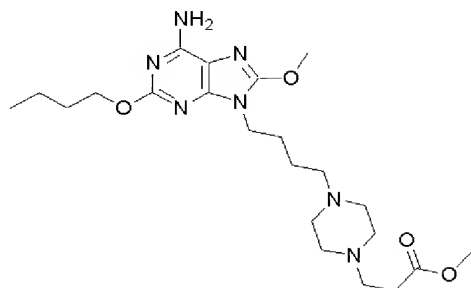
[0188] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{4-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペラジン-1-イル]ブチル}アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-{4-[4-(2-methoxycarbonylethyl)piperazine



-1-yl]butyl]adenine

[化83]



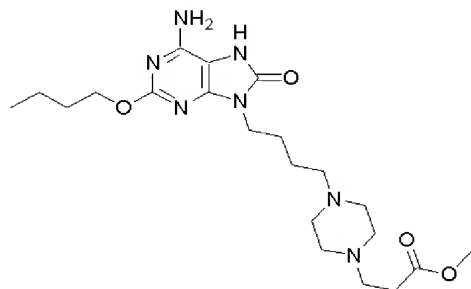
工程(i)で得られた化合物224mg (1.08 mmol)と9-(4-ブロモブチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(4-Bromobutyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine) 200mg (0.54mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物161mgを得た。収率65%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.11 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.10 (3H, s), 3.93 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.67 (3H, s), 2.71–2.67 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.52–2.45 (10H, m), 2.34 (2H, t, 7.6 Hz), 1.79–1.74 (4H, m), 1.52–1.46 (4H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0189] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[4-(2-methoxycarbonyl)ethyl]piperazin-1-yl]butyl]-8-oxoadenine)

[化84]



工程(ii)で得られた化合物161mg (0.35mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物109mgを得た。収率70%

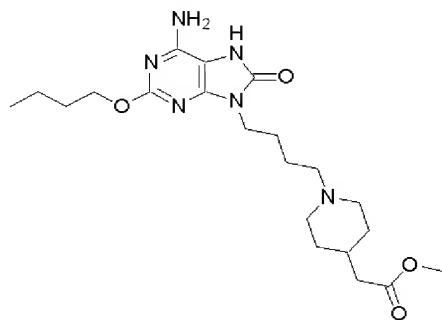
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.84 (1H, brs), 6.40 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.66 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.58 (3H, s), 2.53–2.41 (4H, m), 2.30–2.21 (10H, m), 1.67–1.60

(4H, m), 1.41–1.34 (4H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0190] 実施例23

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(4-methoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

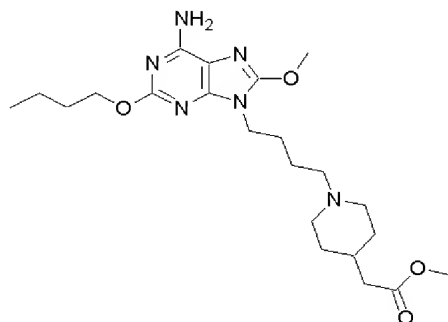
[化85]



[0191] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-(4-methoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)butyl]adenine)

[化86]



実施例18工程(i)で得られた化合物156mg(0.81mmol)と9-(4-ブロモブチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン(9-(4-bromobutyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine) 180mg (0.54mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物171mgを得た。収率71%

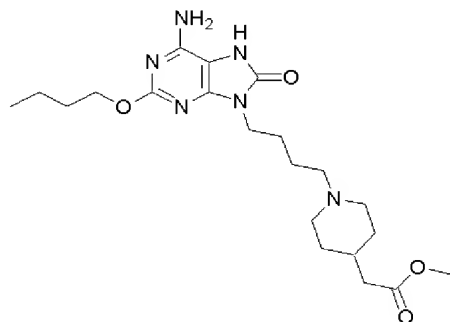
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.11 (2H, brs), 4.27 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.10 (3H, s), 3.93 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.66 (3H, s), 2.84 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.23 (2H, d, J = 7.0Hz), 1.89

(2H, m), 1.79–1.65 (4H, m), 1.52–1.46 (4H, m), 1.27 (2H, m), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0192] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(4-methoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine)

[化87]



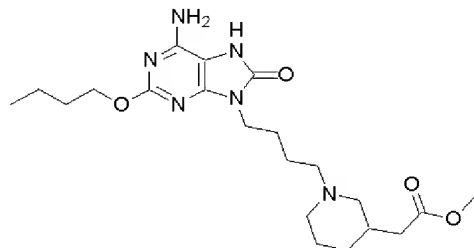
工程(i)で得られた化合物171mg (0.38mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物88mgを得た。収率68%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.88 (1H, s), 6.45 (2H, brs), 4.16 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.70 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.60 (3H, s), 3.06 (2H, m), 2.89 (2H, m), 2.31 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.91 (3H, m), 1.83–1.61 (6H, m), 1.42–1.35 (4H, m), 0.93 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0193] 実施例24

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-メトキシカルボニルエチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(3-methoxycarbonylethylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

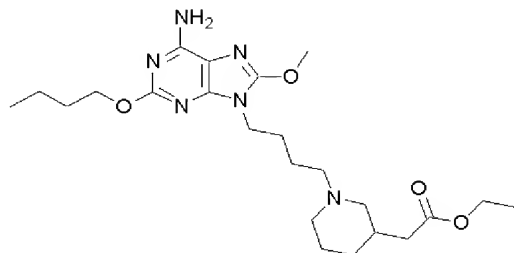
[化88]



[0194] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-(3-エトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-[4-(3-ethoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)butyl]adenine)

[化89]



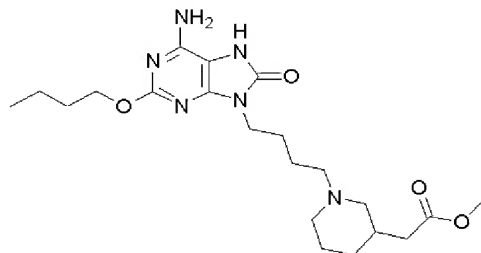
3-エトキシカルボニルメチルピペリジン138mg (0.81 mmol)と2-ブトキシ-9-(4-ブロモブチル)-8-メトキシアデニン (9-(4-bromobutyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine) 200mg (0.54mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物201mgを得た。収率81%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.11 (2H, brs), 4.27 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.12 (5H, m), 3.93 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 2.76 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.15 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.78-1.73 (6H, m), 1.69 (1H, m), 1.59 (1H, m), 1.52-1.48 (5H, m), 1.25 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0195] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(3-methoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine)

[化90]



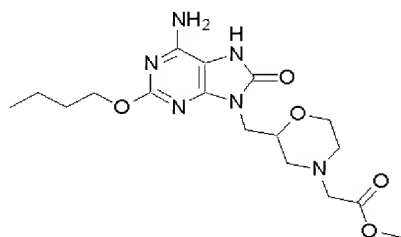
工程(i)で得られた化合物201mg (0.44mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様の方法で白色固体として標題化合物173mgを得た。収率92%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.86 (1H, brs), 6.41 (2H, brs), 4.16 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.70 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.57 (3H, s), 3.06 (2H, m), 2.63 (2H, m), 2.24–2.18 (4H, m), 1.83 (2H, m), 1.68–1.62 (6H, m), 1.52 (2H, m), 1.42–1.34 (5H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0196] 実施例25

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-メトキシカルボニルメチルモルフォリン-2-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(4-methoxycarbonylmethylmorpholin-2-ylmethyl)-8-oxoadenine) の合成

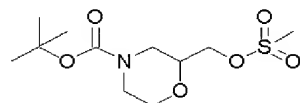
[化91]



[0197] 工程(i)

4-tert-ブトキシカルボニル-2-メタンスルホニルオキシメチルモルホリン (4-tert-Butoxycarbonyl-2-methanesulfonyloxymethylmorpholine)

[化92]



4-tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチルモルホリン (4-tert-Butoxycarbonyl-2-hydroxymethylmorpholine) 1.0g (4.6 mmol)をTHF 30mlに溶かし、0℃に冷却した。そこに塩化メタンスルホニル 0.71ml (9.2mmol)、トリエチルアミン 1.28ml (9.2mmol)、4-ジメチルアミノピリジン 20mgを順次加え、30分攪拌後室温まで昇温した。室温でさらに3時間攪拌した後、溶媒を留去し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水、5%クエン酸水、飽和食塩水で洗浄し、淡黄色液体として副題化合物を得た。収量1.32g。収率97%

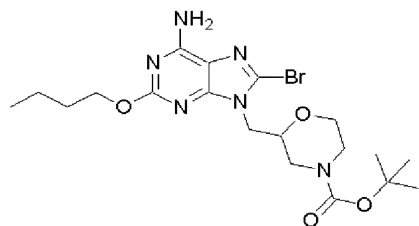
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.24 (2H, d,  $J = 4.8$  Hz), 3.92 (3H, m), 3.70 (1H, m), 3.55 (1H,

m), 3.12 (3H, s), 2.95 (1H, m), 2.77 (1H, m), 1.45 (9H, s).

[0198] 工程(ii)

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(4-tert-ブトキシカルボニルモルホリン-2-イルメチル)アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-(4-tert-butoxycarbonylmorpholin-2-ylmethyl)adenine)

[化93]



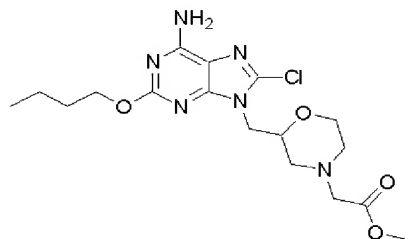
8-ブロモ-2-ブトキシアデニン (8-Bromo-2-butoxyadenine) 0.40g (1.40mmol)をDMF 30mlに溶かし、炭酸カリウム 0.19g (1.40mmol)と工程(i)で得られた4-tert-ブトキシカルボニル-2-メタンスルホニルオキシメチルモルホリン (4-tert-butoxycarbonyl-2-methanesulfonyloxymethylmorpholine) 1.31g (4.50mmol)を加え120 °Cに加熱し5時間攪拌した。溶媒を留去した後、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、白色固体として副題化合物0.41gを得た。収率61%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.75 (2H, brs), 4.31 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.19 (2H, m), 3.87 (4H, m), 3.44 (1H, m), 2.95 (1H, m), 2.76 (1H, m), 1.77 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.45 (9H, s), 0.97 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0199] 工程(iii)

2-ブトキシ-8-クロロ-9-(4-メトキシカルボニルメチルモルホリン-2-イルメチル)アデニン (2-Butoxy-8-chloro-9-(4-methoxycarbonylmethylmorpholin-2-ylmethyl)adenine)

[化94]



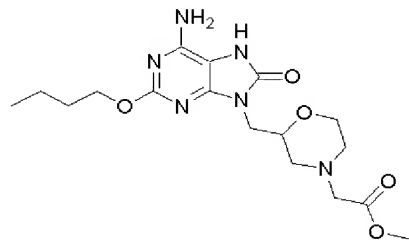
工程(ii)で得られた8-ブromo-2-ブトキシ-9-(4-tert-ブトキシカルボニルモルホリン-2-イルメチル)アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-(4-tert-butoxycarbonylmorpholin-2-ylmethyl)adenine) 0.21g (0.43mmol)に4 N 塩酸-ジオキサン 5mlを加え30分攪拌した。溶媒を留去後、DMF 15ml、ブromo酢酸メチル 0.051ml (0.52mmol)、炭酸カリウム 0.14g (1.04mmol)を順次加え、1.5時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルム-エタノール(3:1)で抽出した。有機層を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、白色固体として副題化合物0.17gを得た。収率99%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.42 (2H, brs), 4.30 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.22 (1H, m), 4.08 (2H, m), 3.86 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.65 (1H, m), 3.22 (2H, s), 2.81 (1H, d,  $J = 11.0$  Hz), 2.70 (1H, m), 2.41 (1H, m), 2.26 (1H, dd,  $J = 11.0$  Hz, 9.7 Hz), 1.77 (2H, m), 1.52 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0200] 工程(iv)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)モルホリン-2-イル]メチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[[4-(2-methoxy-2-oxoethyl)morpholin-2-yl]methyl]-8-oxoadenine)

[化95]



工程(iii)で得られた2-ブトキシ-8-クロロ-9-(4-メトキシカルボニルメチルモルホリン-2-イルメチル)アデニン (2-Butoxy-8-chloro-9-(4-methoxycarbonylmethylmorpholin-2-ylmethyl)adenine) 0.17g (0.42mmol)をメタノール 10mlに懸濁させ、そこに 5M 水酸化ナトリウム水溶液 10 mlを加え、加熱還流下7時間攪拌した。濃塩酸で中和後、溶媒を留去し乾固させた。そこにメタノール 20mlと濃硫酸 0.5mlを加え加熱還流下4時間攪拌した。0 °Cに冷却後、飽和重曹水で中和し、析出した固体を濾取し水で洗浄することにより30mg の白色固体として標題化合物を得た。収率18%

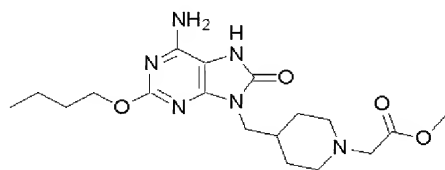
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.03 (1H, brs), 6.47 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.5$  Hz), 3.8

0 (3H, m), 3.60 (3H, s), 3.58 (1H, m), 3.41 (1H, m), 3.26 (2H, s), 2.71 (1H, d, J = 1.0 Hz), 2.61 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.35 (1H, m), 2.14 (1H, dd, J = 10.8 Hz, 9.6 Hz), 1.64 (2H, tt, J = 7.5 Hz, 6.5 Hz), 1.38 (2H, tq, J = 7.5 Hz, 7.4 Hz), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0201] 実施例26

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-ylmethyl)-8-oxoadenine) の合成

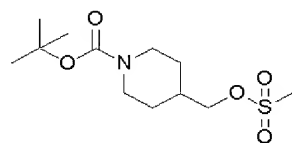
[化96]



[0202] 工程(i)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジン (1-tert-Butoxycarbonyl-4-methanesulfonyloxymethylpiperidine)

[化97]



1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチルピペリジン (1-tert-Butoxycarbonyl-4-hydroxymethylpiperidine) 2.00g (9.3mmol) を用い、実施例25工程(i)と同様の方法で白色固体として副題化合物2.73gを得た。収率100%

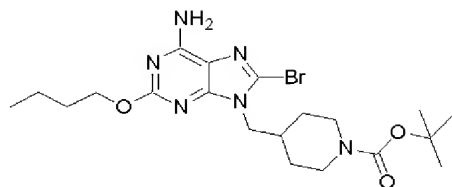
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.15 (2H, m), 4.07 (2H, d, J = 6.5 Hz), 3.02 (3H, s), 2.71 (2H, m), 1.92 (1H, m), 1.74 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.21 (2H, m).

[0203] 工程(ii)

8-ブromo-2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethyl)adenine)

[化98]





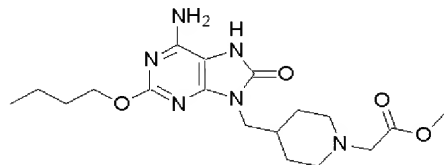
8-ブロモ-2-ブトキシアデニン (8-Bromo-2-butoxyadenine) 0.30g (1.05mmol)と工程(i)で得られた化合物0.92g (3.15mmol)を用い、実施例25工程(ii)と同様の方法で淡黄色固体として副題化合物0.37gを得た。収率74%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.95 (2H, brs), 4.30 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.11 (2H, m), 4.00 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 2.66 (2H, m), 2.12 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.54 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.29 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0204] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yl methyl)-8-oxoadenine)

[化99]



工程(ii)で得られた8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yl methyl)adenine)を用い、実施例25工程(iii)、(iv)の順に同様の方法で白色固体として標題化合物91 mgを得た。収率34%

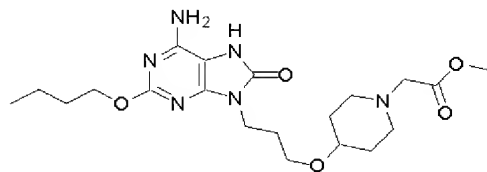
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.87 (1H, s), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.59 (3H, s), 3.53 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 3.18 (2H, s), 2.77 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.38 (2H, m), 1.21 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0205] 実施例27

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イロキシ)プ

ロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(1-methoxycarbonylmethyl piperidin-4-yloxy)propyl]-8-oxoadenine) の合成

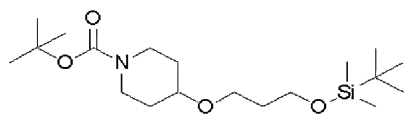
[化100]



[0206] 工程(i)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-tert-ブチルジメチルシリロキシプロポキシ)ピペリジン (1-tert-Butoxycarbonyl-4-(3-tert-butyl dimethylsilyloxypropoxy)piperidine)

[化101]



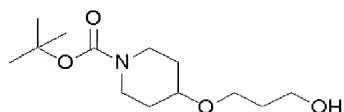
1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (1-tert-Butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidine) 1.00g (5.0mmol) をDMF 10mlに溶解させた。0℃に冷却した後、水素化ナトリウム (55% dispersion in mineral oil) 0.52g (12.0mmol)を加え室温で30分攪拌した。次いで 3-ブromo-1-tert-ブチルジメチル白キシプロパン (3-bromo-1-tert-butyl dimethylsilyloxypropane) 3.5ml (15mmol)を加え20時間攪拌した後、水 1mlを加え反応を停止させた。溶媒を留去後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色透明液体として副題化合物 1.09gを得た。収率58%。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.76 (2H, m), 3.70 (2H, t,  $J = 6.1$  Hz), 3.53 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.42 (1H, m), 3.07 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.50 (2H, m), 1.45 (9H, s), 0.89 (9H, s), 0.05 (6H, s).

[0207] 工程(ii)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピペリジン (1-tert-Butoxycarbonyl-4-(3-hydroxypropoxy)piperidine)

[化102]



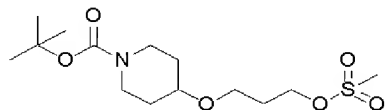
工程(i)で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-tert-ブチルジメチルシリロキシプロポキシ)ピペリジン(1-tert-butoxycarbonyl-4-(3-tert-butyldimethylsilyloxypropoxy)piperidine) 1.09g (2.92mmol)をTHF 15mlに溶解させた。そこにフッ化テトラブチルアンモニウムの1 M THF 溶液 5.8ml (5.8mmol)を加え2時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色透明液体として副題化合物0.74gを得た。収率98%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.76 (4H, m), 3.67 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 3.46 (1H, m), 3.11 (2H, m), 2.39 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 1.84 (4H, m), 1.53 (2H, m), 1.45 (9H, s).

[0208] 工程(iii)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-メタンスルホニルオキシプロポキシ)ピペリジン (1-tert-Butoxycarbonyl-4-(3-methanesulfonyloxypropoxy)piperidine)

[化103]



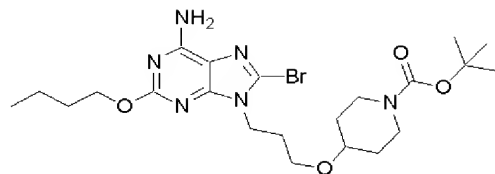
工程(ii)で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ピペリジン(1-tert-butoxycarbonyl-4-(3-hydroxypropoxy)piperidine) 0.74g (2.85mmol)を用い、実施例25工程(i)と同様の方法で無色透明液体として副題化合物0.96gを得た。収率100%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.35 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.73 (2H, m), 3.57 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.44 (1H, m), 3.08 (2H, m), 3.01 (3H, s), 2.00 (2H, tt,  $J = 6.2$  Hz, 5.9 Hz), 1.83 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.43 (9H, s).

[0209] 工程(iv)

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルオキシ)プロピル]アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-[3-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-yloxy)propyl]adenine)

[化104]



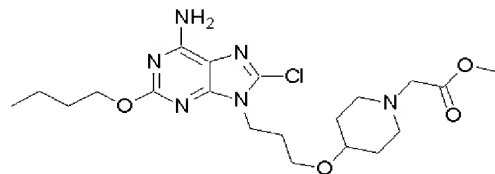
8-ブromo-2-ブトキシアデニン (8-bromo-2-butoxyadenine) 0.40g (1.40mmol)と工程(iii)で得られた化合物0.96g (2.85mmol)を用い、実施例25工程(ii)と同様の方法で淡黄色固体として副題化合物0.51gを得た。収率69%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.65 (2H, brs), 4.30 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.25 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.73 (2H, m), 3.48 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.40 (1H, m), 3.08 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.79 (4H, m), 1.73 (4H, m), 1.45 (9H, s), 0.97 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0210] 工程(v)

2-ブトキシ-8-クロロ-9-[3-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イロキシ)プロピル]アデニン (2-Butoxy-8-chloro-9-[3-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)propyl]adenine)

[化105]



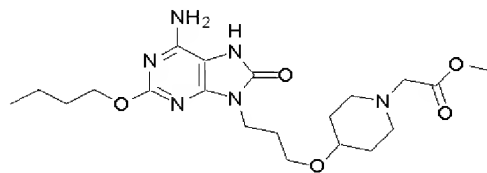
工程(iv)で得られた8-ブromo-2-ブトキシ-9-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルオキシ)プロピル]アデニン (8-bromo-2-butoxy-9-[3-(1-tert-butoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)propyl]adenine) 0.49g (0.94mmol)を用い、実施例25工程(iii)と同様の方法で白色固体として副題化合物0.37gを得た。収率95%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.52 (2H, brs), 4.30 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.24 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.72 (3H, s), 3.45 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.28 (1H, m), 3.21 (2H, s), 2.73 (2H, m), 2.33 (2H, m), 2.11 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.49 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0211] 工程(vi)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イロキシ)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)propyl]-8-oxoadenine)

[化106]



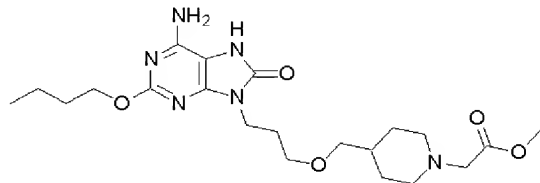
工程(v)で得られた2-ブトキシ-8-クロロ-9-[3-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イロキシ)プロピル]アデニン (2-butoxy-8-chloro-9-[3-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yloxy)propyl]adenine) 0.36g (0.80mmol)を用いて、実施例25工程(iv)と同様の方法で白色固体として標題化合物0.25gを得た。収率71%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.85 (1H, brs), 6.39 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.73 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.59 (3H, s), 3.39 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.20 (1H, m), 3.17 (2H, s), 2.65 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.85 (2H, m), 1.74 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.37 (4H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0212] 実施例28

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イルメチルオキシ]プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(1-methoxycarbonylpiperidin-4-ylmethoxy)propyl]-8-oxoadenine) の合成

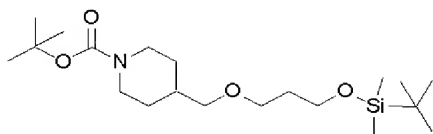
[化107]



[0213] 工程(i)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-tert-ブチルジメチルシリロキシプロポキシメチル)ピペリジン (1-tert-Butoxycarbonyl-4-(3-tert-butyldimethylsilyloxypropoxymethyl)piperidine)

[化108]



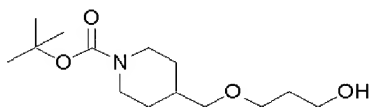
1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシメチルピペリジン (1-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxymethylpiperidine) 1.08g (5.0mmol) を用い、実施例27工程(i)と同様の方法で無色透明液体として副題化合物を得た。1.79g。収率82%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.10 (2H, m), 3.69 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz), 3.48 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 3.25 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 2.69 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.69 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.14 (2H, m), 0.90 (9H, s), 0.05 (6H, s).

[0214] 工程(ii)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-ヒドロキシプロポキシメチル)ピペリジン (1-tert-Butoxycarbonyl-4-(3-hydroxypropoxymethyl)piperidine)

[化109]



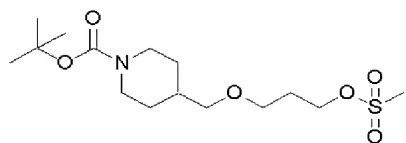
工程(i)で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-tert-ブチルジメチルシリロキシプロポキシメチル)ピペリジン (1-tert-butoxycarbonyl-4-(3-tert-butyldimethylsilyloxypropoxymethyl)piperidine) 1.79g (4.6mmol)を用い、実施例27工程(ii)と同様の方法で無色透明液体として副題化合物を得た。収量1.18g 収率94%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.10 (2H, m), 3.77 (2H, dt,  $J = 5.5$  Hz, 5.5 Hz), 3.62 (2H, t,  $J = 5.7$  Hz), 3.29 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 2.69 (2H, m), 2.37 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 1.83 (2H, m), 1.73 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.15 (2H, m).

[0215] 工程(iii)

1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-メタンスルホニルオキシプロポキシメチル)ピペリジン (1-tert-Butoxycarbonyl-4-(3-methanesulfonyloxypropoxymethyl)piperidine)

[化110]



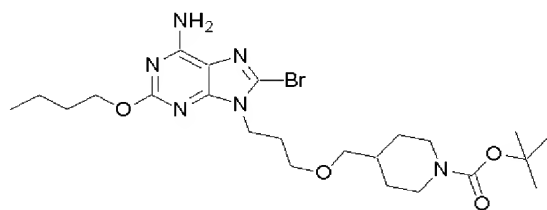
工程(ii)で得られた1-tert-ブトキシカルボニル-4-(3-ヒドロキシプロポキシメチル)ピペリジン(1-tert-butoxycarbonyl-4-(3-hydroxypropoxymethyl)piperidine) 1.18g (4.3 mmol)を用い、実施例25工程(i)と同様の方法で無色透明液体として副題化合物を得た。収量1.51g 収率100%

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.34 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz), 4.10 (2H, m), 3.51 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.26 (2H, d,  $J = 6.1$  Hz), 2.96 (3H, s), 2.69 (2H, m), 2.00 (2H, m), 1.72 (3H, m), 1.46 (9H, s), 1.15 (2H, m).

[0216] 工程(iv)

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチルオキシ)プロピル]アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-[3-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethoxy)propyl]adenine)

[化111]



8-ブロモ-2-ブトキシアデニン (8-bromo-2-butoxyadenine) 0.50g (1.75mmol)と工程(iii)で得られた化合物1.51 g (4.30mmol)を用い、実施例25工程(ii)と同様の方法で淡黄色液体として副題化合物0.74gを得た。収率78%

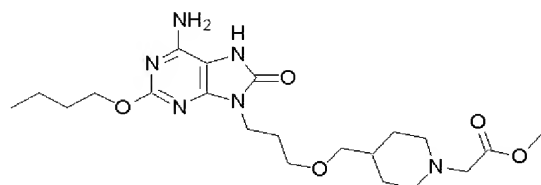
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.51 (2H, brs), 4.30 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.23 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 4.09 (2H, m), 3.44 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.21 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 2.68 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.77 (2H, m), 1.64 (3H, m), 1.51 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.12 (2H, m), 0.97 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0217] 工程(v)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イルメチル

ルオキシ]プロピル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-ylmethoxy)propyl]-8-oxoadenine)

[化112]



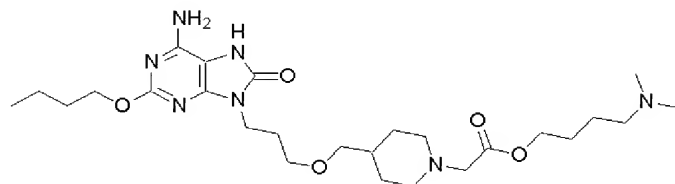
工程(iv)で得られた8-ブromo-2-ブトキシ-9-[3-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチルオキシ)プロピル]アデニン (8-bromo-2-butoxy-9-[3-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethoxy)propyl]adenine)を用い、実施例25工程(iii)、(iv)の順に同様の方法で白色固体として標題化合物0.32gを得た。収率53%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.90 (1H, brs), 6.40 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.72 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.59 (3H, s), 3.36 (2H, t,  $J = 5.9$  Hz), 3.16 (2H, s), 3.13 (2H, d,  $J = 6.5$  Hz), 2.77 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.86 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.38 (3H, m), 1.10 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

#### [0218] 実施例29

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-[1-[4-(ジメチルアミノ)プロポキシカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルメトキシ]プロピル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(3-[1-[4-(dimethylamino)propoxycarbonylmethyl]piperidin-4-ylmethoxy}propyl)-8-oxoadenine)の合成

[化113]



実施例62で得られた化合物 70mg (0.16mmol)をDMF 5ml に溶解させ、1-エチル-3-(ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 153mg (0.80mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 108mg (0.80mmol)、ジメチルアミノプロパノール 0.16ml (0.80mmol)を順次加えた。室温で20時間攪拌した後、溶媒を留去し、飽和重曹水を加え、析出



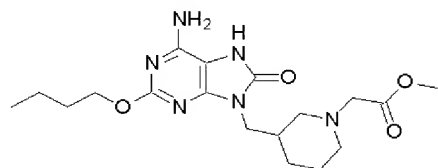
した固体をろ取、水洗い後、HPLCにより精製することで黄色液状体として表記化合物 49.1mg(0.09mmol)を得た。収率57%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.92 (1H, brs), 6.47 (2H, brs), 4.20–4.15 (2H, m), 4.14–4.09 (2H, m), 4.75–4.67 (2H, m), 4.58–4.53 (2H, m), 4.52–4.42 (2H, m), 4.39–4.32 (2H, m), 3.25–3.14 (2H, m), 3.09–3.01 (2H, m), 3.01–2.90 (2H, m), 2.84–2.67 (6H, m), 1.90–1.79 (4H, m), 1.78–1.69 (1H, m), 1.69–1.59 (6H, m), 1.55–1.42 (2H, m), 1.42–1.32 (2H, m), 0.89 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0219] 実施例30

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-3-イルメチル)-8-オキシアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-3-yl methyl)-8-oxoadenine) の合成

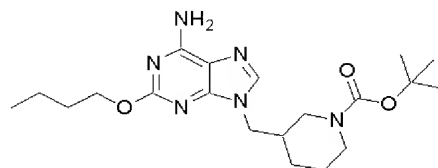
[化114]



[0220] 工程(i)

2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イルメチル)アデニン (2-Butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-3-yl methyl)adenine)

[化115]



1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシメチルピペリジン (1-tert-butoxy carbonyl-3-hydroxymethylpiperidine) 0.88g (4.1mmol) を用い、実施例27工程(i)と同様の方法で1-tert-ブトキシカルボニル-3-メタンスルホニルオキシメチルピペリジン (1-tert-butoxycarbonyl-3-methanesulfonyloxymethylpiperidine) を得た。2-ブトキシアデニン (2-butoxyadenine) 0.77g (3.72mmol) と1-tert-ブトキシカルボニル-3-メタンスルホニルオキシメチルピペリジンを用い、実施例27工程(ii)と同様の方法で淡黄色固

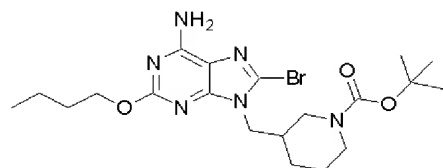
体として副題化合物1.19gを得た。収率79%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.91 (1H, s), 7.18 (2H, brs), 4.20 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.93 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 3.67 (2H, m), 2.82 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.40–1.20 (13H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0221] 工程(ii)

8-ブromo-2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イルメチル)アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-3-ylmethyl)adenine)

[化116]



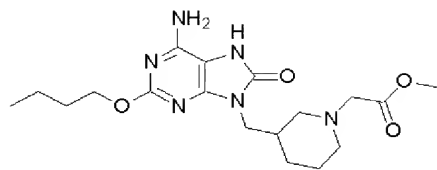
工程(i)で得た2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イルメチル)アデニン (2-butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-3-ylmethyl)adenine) 0.28g (0.68mmol)、酢酸ナトリウム 0.10g (1.22mmol)をクロロホルム10 mlに加え、臭素 0.16g (1.03mmol)を滴下し、室温で5時間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、淡橙色液体として副題化合物0.30gを得た。収率91%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.39 (2H, brs), 4.20 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.91 (2H, d,  $J = 7.4$  Hz), 3.72 (1H, m), 3.60 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.00 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.44–1.20 (13H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0222] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine)

[化117]



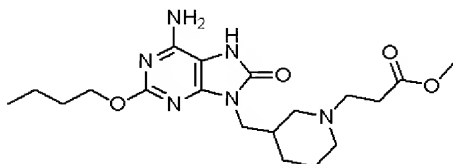
工程(ii)で得られた8-ブromo-2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イルメチル)アデニン(8-bromo-2-butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-3-ylmethyl)adenine) 0.30g を用い、実施例27工程(iii)、(iv)の順に同様の方法で白色固体として標題化合物69mg を得た。収率28%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.87 (1H, s), 6.42 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.57 (3H, s), 3.52 (2H, m), 3.18 (2H, s), 2.66 (2H, m), 2.17 (1H, m), 2.01 (2H, m), 1.64 (3H, m), 1.53 (1H, m), 1.38 (3H, m), 0.93 (1H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

#### [0223] 実施例31

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[1-(3-methoxy-3-oxopropyl)piperidin-3-ylmethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化118]



実施例29工程(i)で得られた8-ブromo-2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-3-イルメチル)アデニン(8-bromo-2-butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-3-ylmethyl)adenine) 0.91mg (0.22mmol) に4 N 塩酸-ジオキサン 5mlを加え30分攪拌した。溶媒を留去後、DMF 5ml、THF 10ml、アクリル酸エチル 0.036ml (0.34mmol)、トリエチルアミン 0.034ml (0.25mmol)を順次加え、8時間攪拌した。溶媒を留去後、実施例25工程 (iv)と同様の方法で白色固体として標題化合物10mg を得た。収率11%

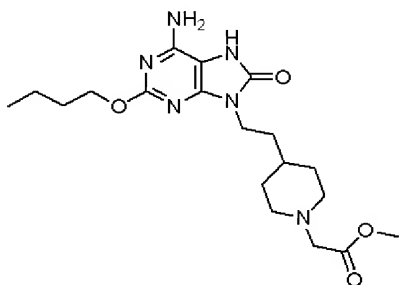
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.89 (1H, s), 6.43 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.57 (3H, s), 3.57 (2H, m), 3.34 (2H, m), 2.56 (2H, m), 2.41 (2H, m), 1.96 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.62 (3H, m), 1.51 (1H, m), 1.37 (3H, m), 0.95 (1H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

Hz).

[0224] 実施例32

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-4-yl)ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化119]



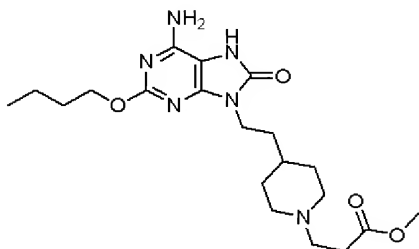
1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシエチルピペリジン (1-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxyethylpiperidine) を用い、実施例25工程(i)、実施例25工程(ii)、実施例25工程(iii)、実施例25(iv)の順に同様の方法で白色固体として標題化合物56mg を得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.87 (1H, s), 6.41 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.69 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.59 (3H, s), 3.16 (2H, s), 2.76 (2H, m), 2.05 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.13 (3H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0225] 実施例33

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]エチル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{2-[1-(3-methoxy-3-oxopropyl)piperidin-4-yl]ethyl}-8-oxoadenine) の合成

[化120]



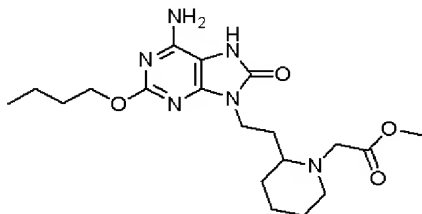
1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシエチルピペリジン(1-tert-butoxycarbonyl-4-hydroxyethylpiperidine)を用い、実施例25工程(i)、実施例25工程(ii)、実施例25工程(iii)、実施例25(iv)の順に同様の方法で白色固体として標題化合物100mgを得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.87 (1H, s), 6.41 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.68 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz), 3.57 (3H, s), 3.32 (2H, m), 2.76 (2H, m), 2.47 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.62 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.40 (2H, m), 1.10 (3H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0226] 実施例34

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-2-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(1-methoxycarbonylmethylpiperidin-2-yl)ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化121]



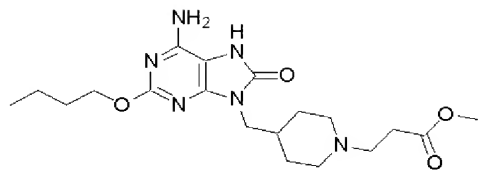
1-tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチルピペリジン(1-tert-butoxycarbonyl-2-hydroxyethylpiperidine)を用い、実施例25工程(i)、実施例25工程(ii)、実施例25工程(iii)、実施例25(iv)の順に同様の方法で白色固体として標題化合物5mgを得た。

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.87 (1H, brs), 6.41 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.70 (2H, m), 3.53 (3H, s), 3.45 (2H, m), 2.73 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.75-1.59 (5H, m), 1.55-1.20 (6H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0227] 実施例35

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[[1-(3-methoxy-3-oxopropyl)piperidin-4-yl]methyl]-8-oxoadenine) の合成

[化122]



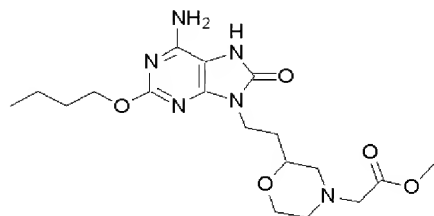
実施例26工程(ii)で得られた8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)アデニン (8-bromo-2-butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethyl)adenine) 0.18g (0.38mmol)を用い、実施例25工程(iii)、実施例25(iv)の順に同様の方法で白色固体として標題化合物0.11gを得た。収率71%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.97 (1H, brs), 6.44 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.57 (3H, s), 3.52 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 2.77 (2H, m), 2.45 (2H, m), 1.83 (2H, m), 1.75 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.41 (2H, m), 1.19 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0228] 実施例36

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[4-(2-メトキシ-2-オキシエチル)モルホリン-2-イル]エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-[4-(2-methoxy-2-oxoethyl)morpholin-2-yl]ethyl]-8-oxoadenine) の合成

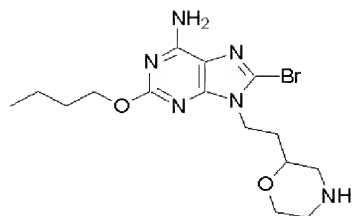
[化123]



[0229] 工程(i)

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(2-モルホリン-2-イルエチル)アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-(2-morpholin-2-ylethyl)adenine)

[化124]



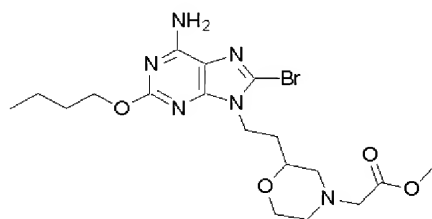
4-tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチルモルホリン (4-tert-butoxycarbonyl-2-hydroxyethylmorpholine) を用い、実施例25工程(i)、実施例25工程(ii)の順に同様にした後、メタノール 10mlと濃硫酸 0.1mlを加え室温で5時間攪拌した。飽和重曹水を加え、中和後、クロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、0.11gの無色透明液体として副題化合物を得た。収率45%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.34 (2H, brs), 4.20 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.11 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.68 (2H, m), 3.36 (2H, m), 2.70 (1H, m), 2.65 (2H, m), 2.33 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.43 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0230] 工程(ii)

8-ブromo-2-ブトキシ-9-[2-[4-(2-メトキシ-2-オキシエチル)モルホリン-2-イル]エチル]アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-[2-[4-(2-methoxy-2-oxoethyl)morpholin-2-yl]ethyl]oxoadenine)

[化125]



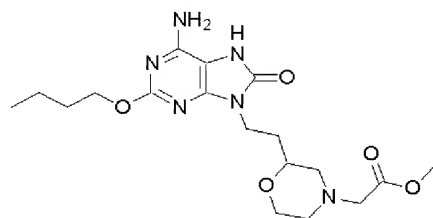
工程(i)で得た8-ブromo-2-ブトキシ-9-(2-モルホリン-2-イルエチル)アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-(2-morpholin-2-ylethyl)adenine) 62mg (0.16mmol)に、DMF 5ml、ブromo酢酸メチル 0.024ml (0.25mmol)、炭酸カリウム18mg (0.13mmol)を順次加え、2時間攪拌した。溶媒を留去後、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色透明液体として副題化合物62mgを得た。収率82%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.37 (2H, brs), 4.20 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 4.10 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 3.74 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.41 (1H, m), 3.21 (2H, s), 2.67 (2H, m), 2.31 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.82 (2H, m), 1.67 (2H, m), 1.41 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0231] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)モルホリン-2-イル]エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-[4-(2-methoxy-2-oxoethyl)morpholin-2-yl]ethyl]-8-oxoadenine)

[化126]



工程(ii)で得た8-ブromo-2-ブトキシ-9-[2-[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)モルホリン-2-イル]エチル]アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-[2-[4-(2-methoxy-2-oxoethyl)morpholin-2-yl]ethyl]oxoadenine) 62mg (0.16mmol)を用い、実施例25(iv)と同様の方法で白色固体として標題化合物0.51mgを得た。収率96%

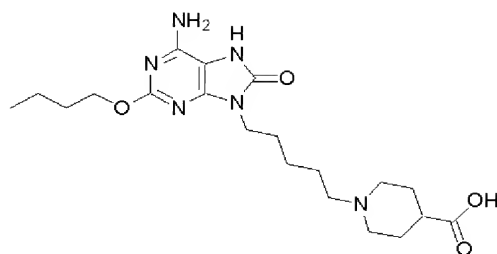
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.85 (1H, brs), 6.40 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.74 (3H, m), 3.60 (3H, s), 3.41 (2H, m), 3.21 (2H, s), 2.62 (2H, m), 2.27 (1H, m), 2.02 (1H, m), 1.71 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.38 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0232] 実施例37

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(4-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine) の合成

[化127]





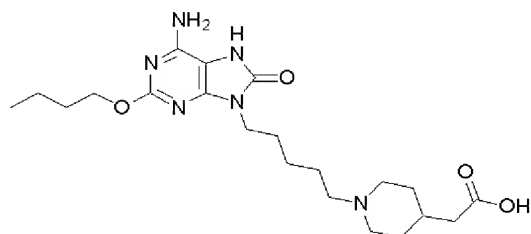
実施例1で得られた化合物55mg (0.13mmol)に1N 水酸化ナトリウム水溶液(4 ml)を加え1.5時間加熱還流した。濃塩酸で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え析出した固体を濾取し、白色固体として標題化合物26mgを得た。収率49%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.04 (1H, bs), 6.51 (1H, bs), 4.14 (2H, t,  $J$ = 6.6 Hz), 3.66 (2H, t,  $J$ = 6.8 Hz), 3.10–2.96 (2H, m), 2.68–2.54 (2H, m), 2.51–2.48 (2H, m), 2.40–2.28 (2H, m), 1.91–1.81 (2H, m), 1.70–1.59 (6H, m), 1.59–1.50 (2H, m), 1.55–1.35 (2H, m), 1.27–1.18 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J$ = 7.4 Hz).

[0233] 実施例38

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(4-hydroxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine) の合成

[化128]



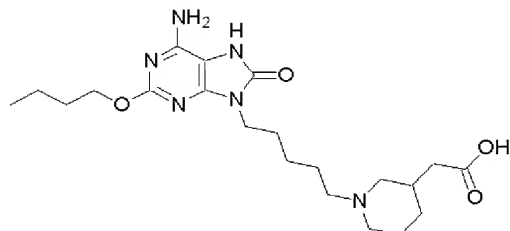
実施例2で得られた化合物100mg (0.22mmol)を用い、実施例37と同様の方法で淡桃色油状体として副題化合物21mgを得た。収率22%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.10 (1H, bs), 10.23 (1H, bs), 6.54 (2H, bs), 4.13 (2H, t,  $J$ = 6.6 Hz), 3.64 (2H, t,  $J$ = 6.9 Hz), 2.78–2.72 (2H, m), 2.16 (2H, t,  $J$ = 7.3 Hz), 2.05 (2H, d,  $J$ = 6.4 Hz), 1.81–1.73 (2H, m), 1.68–1.54 (7H, m), 1.45–1.33 (4H, m), 1.25–1.13 (4H, m), 0.91 (3H, t,  $J$ = 7.4 Hz).

[0234] 実施例39

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(3-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(3-hydroxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine) の合成

[化129]



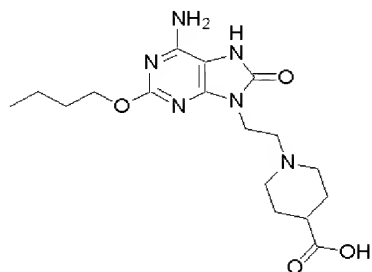
実施例3で得られた化合物50mg (0.12mmol)を用い、実施例37と同様の方法で淡桃色油状体として副題化合物26mgを得た。収率54%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.08 (1H, bs), 6.52 (2H, bs), 4.13 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.65 (2H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 3.00–2.90 (2H, m), 2.23–2.07 (4H, m), 2.07–1.91 (2H, m), 1.72–1.59 (7H, m), 1.59–1.45 (3H, m), 1.45–1.33 (2H, m), 1.28–1.18 (2H, m), 1.05–0.94 (1H, m), 0.91 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

[0235] 実施例40

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(4-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化130]



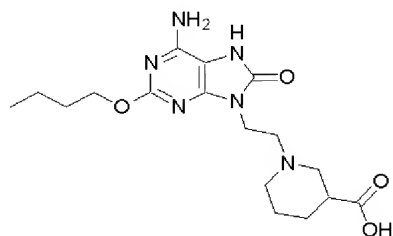
実施例4で得られた化合物22mg (0.056mmol)のメタノール(10ml)溶液に水酸化リチウム50mg水溶液(10ml)を加え、室温で12時間攪拌した。1N 塩酸で中和後、溶媒を留去した。残渣に少量の水を加え析出した固体を濾取し、白色固体として標題化合物18mgを得た。収率85%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.81 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.75 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.86–2.82 (2H, m), 2.54 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 1.97–1.91 (3H, m), 1.70–1.61 (4H, m), 1.44–1.35 (4H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0236] 実施例41

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(3-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化131]



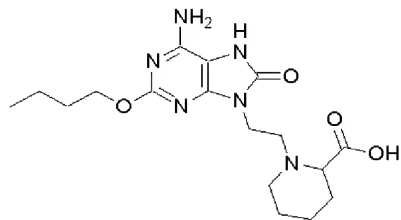
実施例5で得られた化合物78mg (0.20mmol)を用い、実施例37と同様の方法で反応を行い、RPHPLCで精製することにより白色固体として標題化合物32mgを得た。収率33%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.30(1H, brs), 6.60 (2H, brs), 4.15 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.09 (2H, m), 3.84 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.45 (2H, m), 3.01 (1H, m), 2.91 (1H, m), 2.67 (1H, m), 2.10–1.36 (8H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0237] 実施例42

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(2-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(2-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化132]



実施例6で得られた化合物30mg (0.08mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白

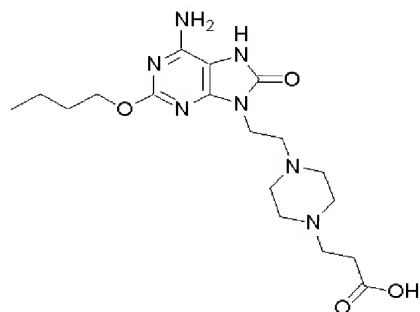
色固体として副題化合物10mgを得た。収率33%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.03 (1H, bs), 10.16 (1H, bs), 6.60 (1H, bs), 4.15 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 4.12–4.03 (3H, m), 3.81–3.70 (1H, m), 3.68–3.60 (1H, m), 3.49–3.36 (1H, m), 3.18–3.05 (1H, m), 2.18–2.05 (1H, m), 1.88–1.45 (7H, m), 1.44–1.34 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J=7.4$  Hz).

[0238] 実施例43

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[4-(2-カルボキシエチル)ピペリジン-1-イル]エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-[4-(2-carboxyethyl)piperazin-1-yl]ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化133]



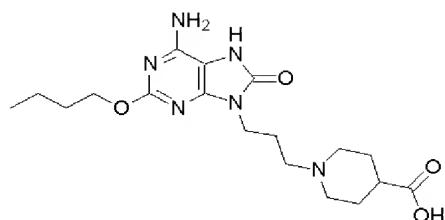
実施例7で得られた化合物30mg (0.01mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として副題化合物29mgを得た。収率99%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.21 (1H, s), 6.59 (1H, s), 4.13 (1H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.78 (1H, t,  $J=6.4$  Hz), 2.75–2.61 (6H, m), 2.61–2.51 (2H, m), 2.51–2.49 (6H, m), 1.67–1.59 (2H, m), 1.43–1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J=7.4$  Hz).

[0239] 実施例44

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(4-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-oxoadenine) の合成

[化134]



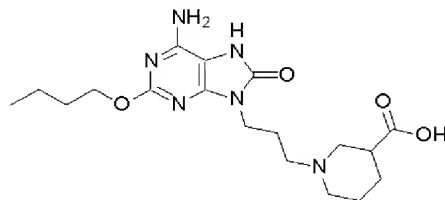
実施例8で得られた化合物60mg (0.15mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物40mgを得た。収率69%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.75 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.67 (2H, t,  $J$  = 6.9 Hz), 2.76–2.71 (2H, m), 2.24 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 1.98–1.34 (13H, m), 0.91 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

#### [0240] 実施例45

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(3-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(3-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-oxoadenine) の合成

[化135]



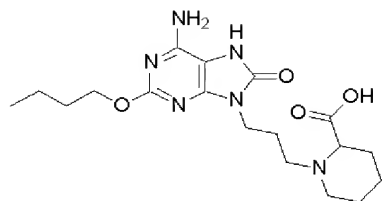
実施例9で得られた化合物60mg (0.15mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物30mgを得た。収率52%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.87 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.68 (2H, t,  $J$  = 6.9 Hz), 2.89 (1H, m), 2.66 (1H, m), 2.24 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 2.07 (1H, m), 1.81–1.14 (12H, m), 0.91 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

#### [0241] 実施例46

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(2-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(2-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-oxoadenine) の合成

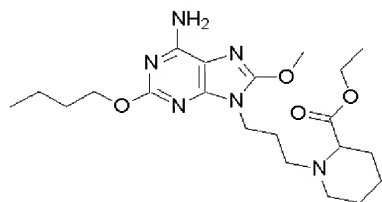
[化136]



## [0242] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[3-(2-エトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-メトキシ-アデニン (2-Butoxy-9-[3-(2-ethoxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-methoxyadenine)

[化137]



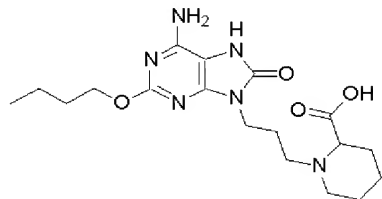
実施例4工程(i)で得られた化合物150mg (0.42mmol)を用い、実施例1工程(ii)と同様の方法で白色固体として副題化合物60mgを得た。収率33%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.15 (2H, brs), 4.26 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 4.19–4.10 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.09–3.91 (2H, m), 3.14–2.95 (2H, m), 2.58 (1H, m), 2.35 (1H, m), 2.18 (1H, m), 1.94–1.45 (12H, m), 1.22 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz), 0.96 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

## [0243] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(2-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(2-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)propyl]-8-oxoadenine)

[化138]



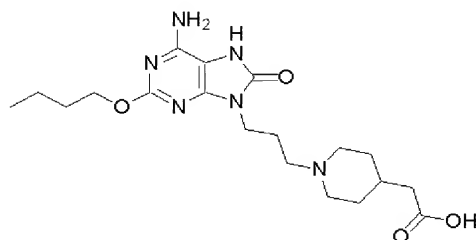
工程(i)で得られた化合物60 mg (0.14mmol)を用い、実施例1工程(iii)、実施例37の順に同様の反応を行い、白色固体として標題化合物42mgを得た。収率78%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.47 (1H, brs), 6.70 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.66 (2H, m), 3.10 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.64 (1H, m), 2.48 (1H, m), 1.98–1.34 (12H, m), 0.92 (3H, t,  $J=7.4$  Hz).

[0244] 実施例47

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[4-(2-ヒドロキシ-2-オキシエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-[4-(2-hydroxy-2-oxoethyl)piperidin-1-yl]propyl]-8-oxoadenine) の合成

[化139]



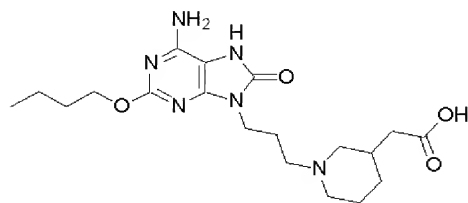
実施例11で得られた化合物35mg (0.083mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物23mgを得た。収率68%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.41 (1H, brs), 6.56 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.68 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 2.75 (2H, m), 2.26 (2H, t,  $J=6.8$  Hz), 2.02 (2H, d,  $J=6.3$  Hz), 1.78–1.58 (9H, m), 1.42–1.35 (2H, m), 1.15–0.97 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J=7.4$  Hz).

[0245] 実施例48

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[3-(2-ヒドロキシ-2-オキシエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-[3-(2-hydroxy-2-oxoethyl)piperidin-1-yl]propyl]-8-oxoadenine) の合成

[化140]



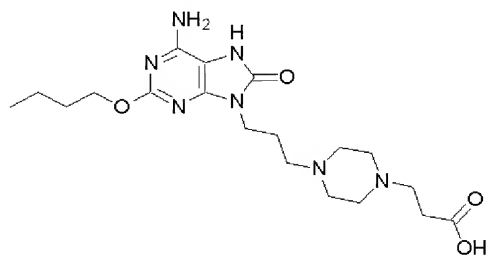
実施例12で得られた化合物50mg (0.12mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物31mgを得た。収率64%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.60 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.68–3.64 (2H, m), 2.69 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.08–2.03 (2H, m), 1.82–1.35 (13H, m), 0.91 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

[0246] 実施例49

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[4-(3-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-[4-(3-hydroxy-3-oxopropyl)pyperazin-1-yl]propyl]-8-oxoadenine) の合成

[化141]



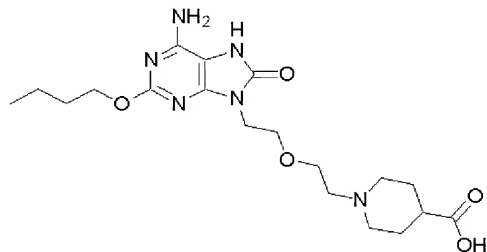
実施例13で得られた化合物40mg (0.092mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物33mgを得た。収率85%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.17 (1H, brs), 6.57 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.69 (2H, t,  $J$  = 6.9 Hz), 2.55–2.23 (14H, m), 1.80–1.75 (2H, m), 1.68–1.60 (2H, m), 1.42–1.36 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

[0247] 実施例50

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[2-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エトキシ]エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-[2-(4-hydroxylcarbonyl)piperidin-1-yl)ethoxy]ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化142]



実施例14で得られた化合物30mg (0.069mmol)を用い、実施例37と同様の方法で



反応を行い、RPHPLCで精製することにより白色固体として標題化合物23mgを得た。

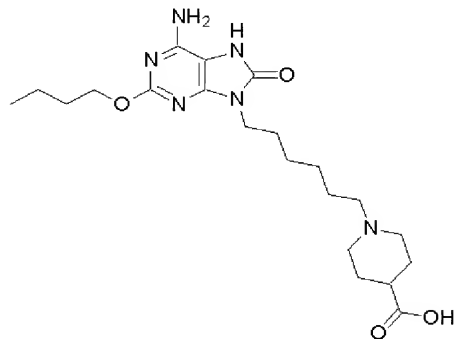
収率80%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12.56 (1H, brs), 9.07 (1H, brs), 6.50 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.90 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.77 (2H, t,  $J = 5.4$  Hz), 3.48–1.63 (15H, m), 1.41–1.37 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0248] 実施例51

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘキシル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[6-(4-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)hexyl]-8-oxoadenine) の合成

[化143]



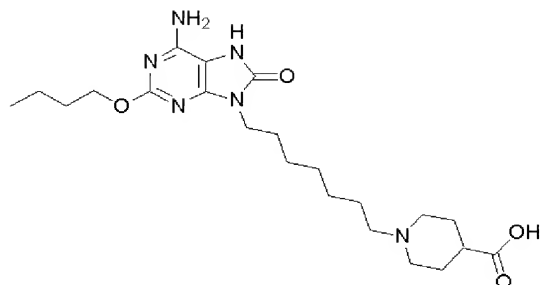
実施例15で得られた化合物50mg (0.11mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物33mgを得た。収率68%

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.86 (1H, brs), 6.70 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz), 3.64 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 2.72 (2H, d,  $J = 10.5$  Hz), 2.16 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz), 2.02–1.91 (1H, m), 1.81 (2H, t,  $J = 10.5$  Hz), 1.72–1.62 (6H, m), 1.49–1.25 (10H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz)

[0249] 実施例52

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[7-(4-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)heptyl]-8-oxoadenine) の合成

[化144]



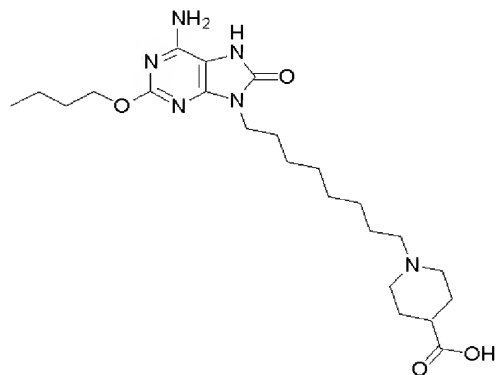
実施例16で得られた化合物38mg (0.082mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物21mgを得た。収率57%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.24 (1H, brs), 6.83 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.65 (2H, t,  $J$  = 6.6Hz), 2.69 (2H, d,  $J$  = 10.5 Hz), 2.15 (2H, t,  $J$  = 7.2Hz), 1.85–1.79 (3H, m), 1.68–1.61 (6H, m), 1.49–1.21 (12H, m), 0.92 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

[0250] 実施例53

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[8-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)オクチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[8-(4-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)octyl]-8-oxoadenine) の合成

[化145]



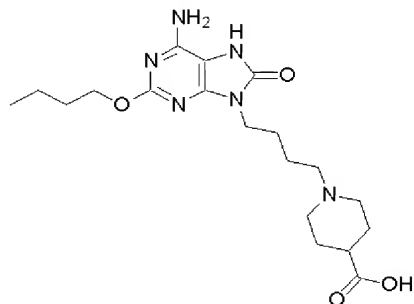
実施例17で得られた化合物50mg (0.11mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物31mgを得た。収率63%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.52 (1H, brs), 6.81 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.66 (2H, t,  $J$  = 6.4 Hz), 2.69 (2H, d,  $J$  = 11.0 Hz), 2.15 (2H, t,  $J$  = 7.0 Hz), 1.86–1.74 (3H, m), 1.67–1.62 (6H, m), 1.50–1.21 (14H, m), 0.92 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

[0251] 実施例54

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(4-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

[化146]



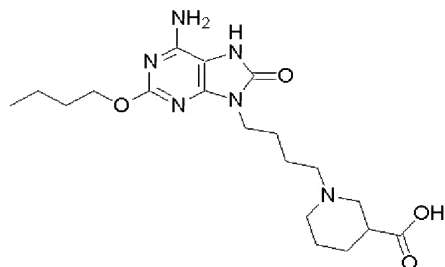
実施例18で得られた化合物40mg (0.11mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物24mgを得た。収率61%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.79 (1H, brs), 6.73 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.65 (2H, t,  $J$  = 6.8Hz), 2.70 (2H, d,  $J$  = 10.5 Hz), 2.22 (2H, t,  $J$  = 7.2Hz), 1.96–1.89 (3H, m), 1.69–1.62 (6H, m), 1.42–1.36 (6H, m), 0.92 (3H, t,  $J$  = 7.4 Hz).

[0252] 実施例55

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(3-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

[化147]



実施例24で得られた化合物50mg (0.12mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物33mgを得た。収率68%

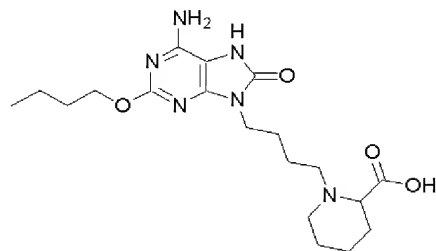
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.34 (1H, brs), 6.60 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J$  = 6.6 Hz), 3.66 (2H, t,  $J$  = 6.8Hz), 2.82–2.79 (1H, m), 2.61–2.58 (1H, m), 2.32–2.29 (3H, m), 2.07

-2.04 (1H, m), 1.93-1.89 (1H, m), 1.75-1.72 (1H, m), 1.67-1.58 (5H, m), 1.43-1.34 (6H, m), 0.91 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0253] 実施例56

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(2-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(2-hydroxycarbonylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

[化148]



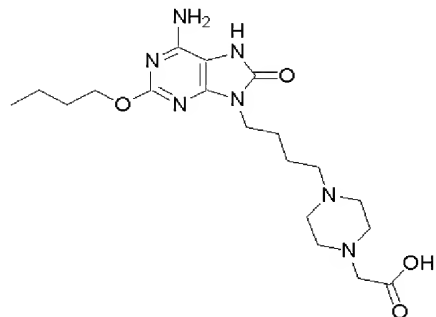
実施例20で得られた化合物34mg (0.081mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物25mgを得た。収率75%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.16 (1H, brs), 6.52 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.67 (2H, t, J= 6.8Hz), 3.21-3.18 (1H, m), 3.12-3.09 (1H, m), 3.01-2.94 (1H, m), 2.76-2.69 (1H, m), 2.59-2.52 (1H, m), 1.91-1.85 (1H, m), 1.67-1.54 (10H, m), 1.42-1.35 (3H, m), 0.91 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0254] 実施例57

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[(4-ヒドロキシカルボニルメチル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(4-hydroxycarbonylmethylpiperazin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

[化149]



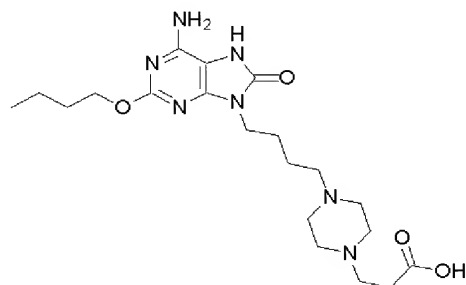
実施例21で得られた化合物101mg (0.23mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物34mgを得た。収率34%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.07 (1H, brs), 6.59 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.66 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.13 (2H, s), 2.65–2.39 (8H, m), 2.28 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.67–1.61 (4H, m), 1.42–1.36 (4H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0255] 実施例58

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[4-(2-hydroxycarbonylethyl)piperazin-1-yl]butyl]-8-oxoadenine) の合成

[化150]



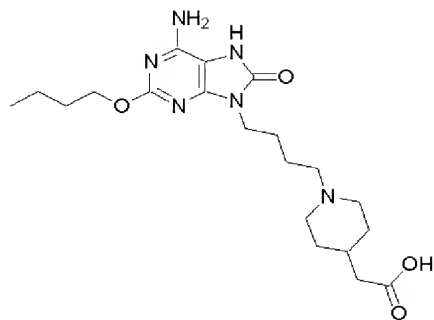
実施例22で得られた化合物50mg (0.11mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物24mgを得た。収率50%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.97 (1H, brs), 6.89 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 2.47–2.13 (12H, m), 1.65–1.60 (4H, m), 1.41–1.34 (4H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0256] 実施例59

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(4-hydroxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

[化151]



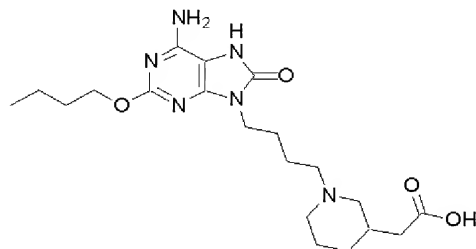
実施例23で得られた化合物50mg (0.12mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物38mgを得た。収率79%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.39 (1H, brs), 6.85 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 2.72 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.87 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.75 (2H, m), 1.65–1.57 (7H, m), 1.40–1.36 (4H, m), 1.05 (2H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0257] 実施例60

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-(3-hydroxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)butyl]-8-oxoadenine) の合成

[化152]



実施例24で得られた化合物50mg (0.12mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物44mgを得た。収率91%

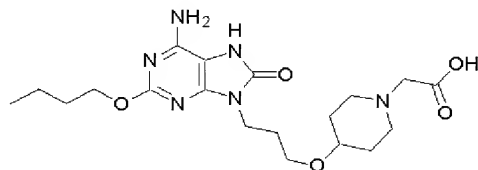
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.91 (1H, brs), 6.73 (2H, s), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.65 (2H, t,  $J = 6.7$  Hz), 2.70 (2H, m), 2.21 (2H, m), 1.95 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.67–1.62 (5H, m), 1.53 (2H, m), 1.41–1.34 (5H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0258] 実施例61

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(1-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-4-イロキシ)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-(1-hydroxycarbonylmeth

ylpiperidin-4-yloxy)propyl]-8-oxoadenine)の合成

[化153]



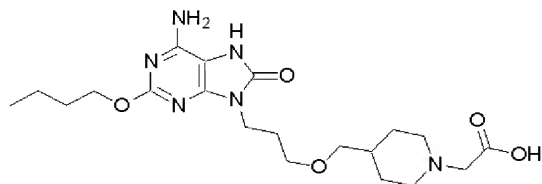
実施例27で得られた化合物0.17g (0.39mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物0.14gを得た。収率86%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.74 (1H, brs), 6.68 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.73 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.37 (3H, m), 2.99 (2H, s), 2.87 (2H, m), 2.45 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.65 (2H, m), 1.51 (2H, m), 1.39 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz).

[0259] 実施例62

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[1-(2-ヒドロキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イルメチルオキシ]プロピル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{3-[1-(2-hydroxy-2-oxoethyl)piperidin-4-ylmethoxy]propyl}-8-oxoadenine)の合成

[化154]



実施例28で得られた化合物0.21g (0.46mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物0.15gを得た。収率76%

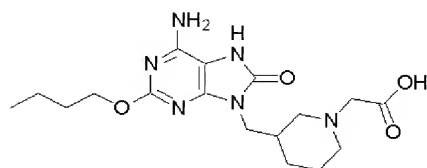
$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.27 (1H, brs), 6.56 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.73 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.37 (2H, t,  $J = 5.8$  Hz), 3.27 (2H, s), 3.25 (2H, m), 3.16 (2H, d,  $J = 6.2$  Hz), 2.64 (2H, m), 1.87 (2H, m), 1.63 (5H, m), 1.37 (4H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0260] 実施例63

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-3-イルメチル)-

8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-hydroxycarbonylmethylpiperidin-3-ylmethyl)-8-oxoadenine) の合成

[化155]



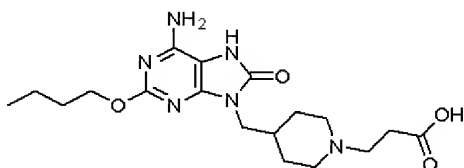
実施例30で得られた化合物30mg (0.076mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物25mgを得た。収率87%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.05 (1H, s), 6.51 (2H, brs), 4.14 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.58 (2H, m), 3.23 (2H, s), 3.01 (2H, m), 2.48 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.21 (1H, m), 1.60 (5H, m), 1.38 (2H, m), 1.03 (1H, m), 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

[0261] 実施例64

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[1-(3-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[[1-(3-hydroxy-3-oxopropyl)piperidin-4-yl]methyl]-8-oxoadenine) の合成

[化156]



実施例35で得られた2-ブトキシ-9-[[1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン (2-butoxy-9-[[1-(3-methoxy-3-oxopropyl)piperidin-4-yl]methyl]-8-oxoadenine) 0.37mg (0.09mmol)を用い、実施例37と同様の方法で白色固体として標題化合物11mgを得た。収率31%

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.98 (1H, brs), 6.70 (2H, brs), 4.13 (2H, t,  $J = 6.6$  Hz), 3.52 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 2.81 (2H, m), 2.16 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.86 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.17 (2H, m), 0.91 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz).

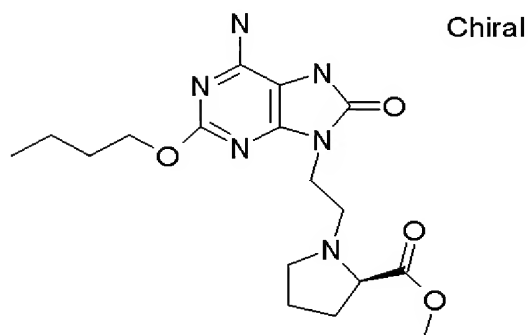
[0262] 本明細書に記載の方法に準じて、以下の化合物を合成した。



## 実施例65

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[(R)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-[(R)-2-methoxycarbonylpyrrolidin-1-yl]ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化157]

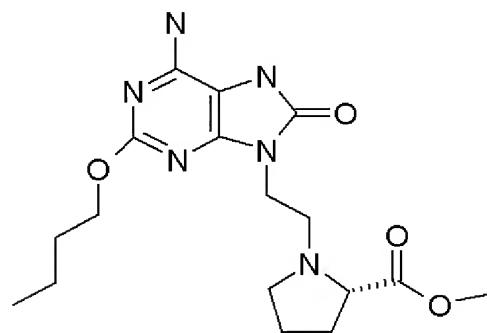


$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 4.30 (2H, t), 4.08 – 3.98 (1H, m), 3.94 – 3.84 (1H, m), 3.59 (3H, s), 3.39 – 3.19 (3H, m), 2.81 – 2.71 (1H, m), 2.59 – 2.49 (1H, m), 2.14 – 1.98 (1H, m), 1.93 – 1.70 (5H, m), 1.57 – 1.43 (2H, m), 1.00 (3H, t)

## [0263] 実施例66

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-[(S)-2-methoxypyrrolidin-1-yl]ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化158]

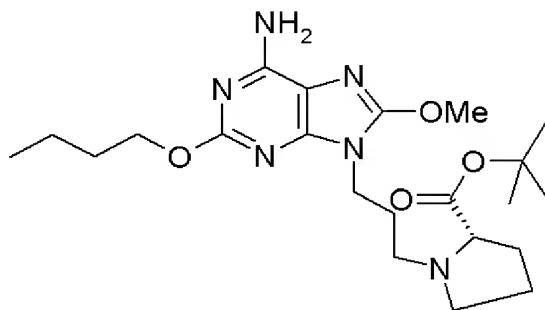


$^1\text{H NMR } \delta$  ( $\text{DMSO}$ ) 9.81 (1H, s), 6.36 (2H, s), 4.15 (2H, t), 3.85 – 3.65 (2H, m), 3.50 (3H, s), 3.30 (1H, t), 3.15 – 3.00 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.52 – 2.43 (1H, m), 2.01 – 1.89 (1H, m), 1.79 – 1.60 (5H, m), 1.39 (2H, sextet), 0.92 (3H, t)

## [0264] 実施例67

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[(S)-2-*t*-ブトキシカルボニルピロリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{3-[(S)-2-*t*-butoxycarbonylpyrrolidin-1-yl]propyl}-8-oxoadenine) の合成

[化159]

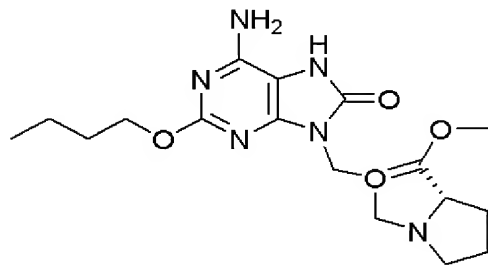


$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{CD}_3\text{OD})}$  4.27 (2H, t), 4.13 (3H, s), 4.09 – 3.91 (2H, m), 3.16 – 2.94 (2H, m), 2.76 – 2.63 (1H, m), 2.50 – 2.29 (2H, m), 2.11 – 2.01 (1H, m), 2.01 – 1.91 (2H, m), 1.86 – 1.68 (5H, m), 1.54 – 1.45 (2H, m), 1.44 (9H, s), 0.98 (3H, t)

## [0265] 実施例68

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{3-[(S)-2-methoxycarbonylpyrrolidin-1-yl]propyl}-8-oxoadenine) の合成

[化160]

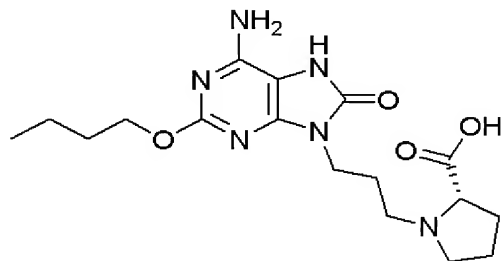


$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{CD}_3\text{OD})}$  4.28 (2H, t), 3.94 – 3.77 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.23 – 3.17 (1H, m), 3.14 – 3.07 (1H, m), 2.83 – 2.74 (1H, m), 2.51 – 2.33 (2H, m), 2.16 – 2.04 (1H, m), 2.00 – 1.78 (5H, m), 1.74 (2H, quintet), 1.48 (2H, sextet), 0.98 (3H, t)

## [0266] 実施例69

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[(S)-2-カルボキシピロリジン-1-イル]プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[3-[(S)-2-carboxypyrrolidin-1-yl]propyl]-8-oxoadenine) の合成

[化161]

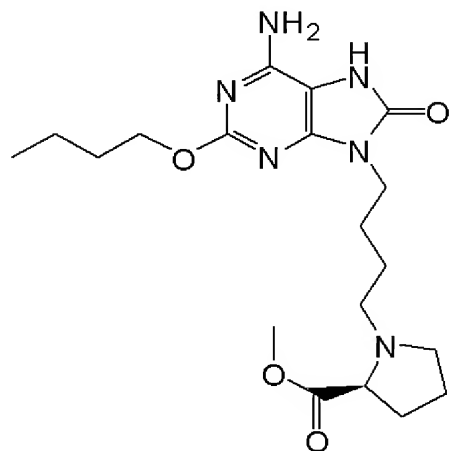


$^1\text{H NMR } \delta$  (DMSO + DCl) 4.45 (2H, t), 4.36 (1H, t), 3.91 – 3.77 (2H, m), 3.74 – 3.60 (1H, m), 3.44 – 3.30 (1H, m), 3.26 – 3.08 (2H, m), 2.50 – 2.36 (1H, m), 2.22 – 1.81 (5H, m), 1.73 (2H, quintet), 1.43 (2H, sextet), 0.94 (3H, t)

[0267] 実施例70

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[(S)-2-methoxycarbonylpyrrolidin-1-yl]butyl]-8-oxoadenine) の合成

[化162]



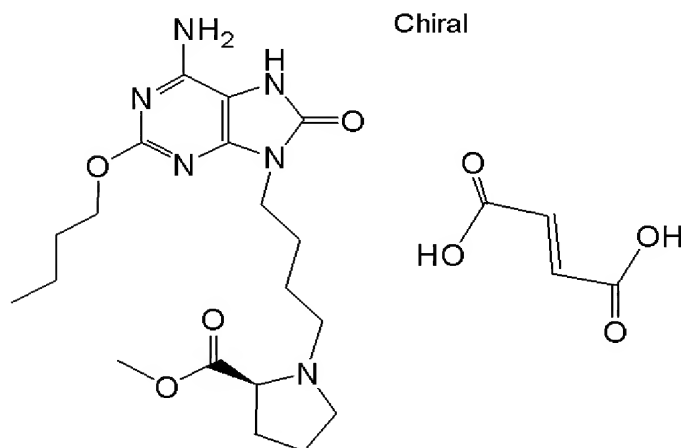
$^1\text{H NMR } \delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5.11 (2H, s), 4.27 (2H, t), 4.10 (3H, s), 3.93 (2H, t), 3.69 (3H, s), 3.17 – 3.08 (2H, m), 2.73 – 2.64 (1H, m), 2.43 – 2.34 (1H, m), 2.28 (1H, q), 2.13 – 2.04 (1H, m), 1.95 – 1.86 (2H, m), 1.83 – 1.71 (5H, m), 1.54 – 1.45 (4H, m), 0.96 (

3H, t)

[0268] 実施例71

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン フマル酸塩 (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[(S)-2-methoxycarbonyl pyrrolidin-1-yl]butyl]-8-oxoadenine fumarate) の合成

[化163]

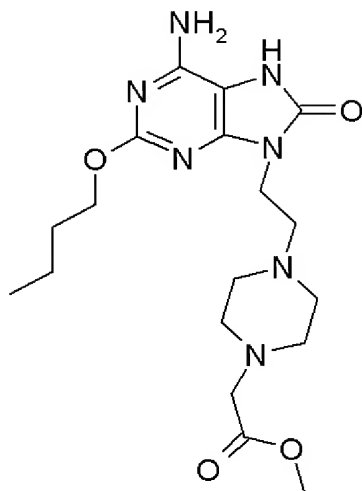


$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$  9.87 (1H, s), 6.62 (2H, s), 6.40 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.66 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.19 – 3.12 (1H, m), 2.99 – 2.92 (1H, m), 2.69 – 2.58 (1H, m), 2.42 – 2.25 (2H, m), 2.05 – 1.95 (1H, m), 1.82 – 1.57 (7H, m), 1.38 (4H, septet), 0.92 (3H, t)

[0269] 実施例72

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルピペラジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(4-methoxycarbonylmethylpiperidin-1-yl)ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化164]



$^1\text{H NMR } \delta_{(\text{DMSO})}$  9.83 (1H, s), 6.38 (2H, s), 4.14 (2H, t), 3.77 (2H, t), 3.59 (3H, s), 3.42 – 3.22 (4H, m), 2.57 (2H, t), 2.48 – 2.37 (6H, m), 1.63 (2H, quintet), 1.38 (2H, sextet), 0.91 (3H, t)

#### [0270] 実施例73

##### ヒトTLR7レポーターアッセイ

ヒトTLR7またはラットTLR7のプラスミドおよびレポータープラスミド (NF- $\kappa$ B-SEAP) が安定導入されたHEK293細胞をDMEM培地 (10%FBS、1%NEAA、10 $\mu$ g/mL blastocidin S HCl、100  $\mu$ g/mL Zeocin) に懸濁し、96 well plateに90  $\mu$ l/wellで播種した(hTLR7/seap-293:20000個/well、rTLR7/seap-293:25000個/well)。

被験化合物(DMSO stock液 2  $\mu$ lを培地200  $\mu$ lで100倍希釈したもの)を96well plateに播種した細胞中に10  $\mu$ l/wellで添加した(終濃度; 1nM – 10  $\mu$ M、公比3)。プレートの横を軽く叩いて攪拌させた後、CO<sub>2</sub> インキュベーター内にて20時間培養した。被験化合物で刺激した細胞にレポーターアッセイ用基質(SEAP用基質、pNPP)を、50  $\mu$ l/wellずつ添加した。基質添加10分後に、反応停止液(4N NaOH)を50  $\mu$ l/wellずつ添加し、酵素反応を停止した。プレート上にトップシールAを貼付し、マイクロプレートリーダーにて吸光度を測定した(405nm)。

表1に各化合物のヒトTLR7結合活性(EC<sub>50</sub>)を示す。

[表1]

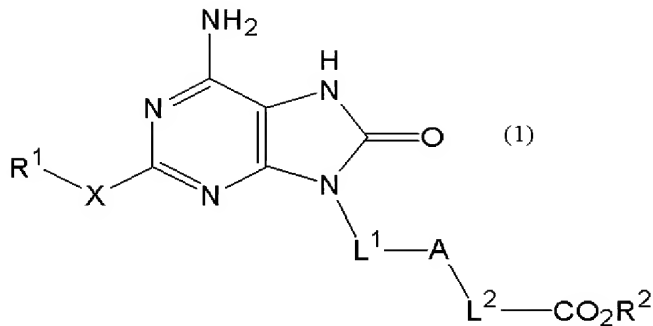
表 1

化合物	EC <sub>50</sub> (nM)
实施例 1	144.6
实施例 3	570.7
实施例 5	807.4
实施例 7	4792.0
实施例 8	1225.0
实施例 9	989.1
实施例 11	3241.9
实施例 12	1606.0
实施例 15	95.2
实施例 16	144.6
实施例 17	147.8
实施例 19	630.8

## 請求の範囲

[1] 式(1):

[化1]



[式中、

$R^1$ は、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表し、

$R^2$ は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表し、

Xは、酸素原子、硫黄原子、 $NR^4$  (但し $R^4$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表す。)、 $SO$ 、 $SO_2$  または単結合を表し、

Aは、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～8員の置換もしくは無置換の飽和または不飽和の含窒素ヘテロ環を表し、そして

$L^1$ および $L^2$ は、独立して、直鎖もしくは分枝のアルキレンまたは単結合を表し、当該アルキレンにおける任意の1～3個のメチレン基は酸素原子、硫黄原子、 $NR^5$  (但し $R^5$ は水素原子またはアルキル基を表す。)、 $SO$ 、 $SO_2$  またはカルボニル基で置換されていてもよい。]

で表されるアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[2]  $R^2$ における、置換アルキル基、置換アルケニル基、置換アルキニル基および置換シクロアルキル基が以下の群から独立して選択される1または複数の置換基で置換さ

れており:

ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基および3～8員のシクロアルキル基からなる群(該シクロアルキル基はハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～4のアルキル基または炭素数1～4のアルコキシ基で置換されていてもよい。)、

上記置換アミノ基、置換カルバモイル基および置換スルファモイル基における置換基が、以下の(a')からなる群から選択される1または2の置換基または(b')からなる基であり:

(a')炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルキルカルボニル基、3～8員のシクロアルコキシカルボニル基、3～8員のシクロアルキルスルホニル基および3～8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、カルボキシ基または炭素数2～5のアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。);

(b')2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および0～1個の硫黄原子から選択される1または2個のヘテロ原子を有する4～7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基または炭素数2～6のアルキルカルボニル基で置換されていてもよい。)、

Aが、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1



～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコシカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基および炭素数1～6のアルキルスルフィニル基からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されていてもよく、

R<sup>1</sup>における置換アルキル基、置換アルケニル基および置換アルキニル基は、以下の(a)～(c)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており：

(a) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、およびメルカプト基；

(b) 炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、および炭素数2～6のアルコシカルボニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基からなる群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい。)；

(c) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。)、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基および置換もしくは無置換の4～8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、以下の(d)、(e)および(f)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリール基、置換もしくは無置換の6～10員のアリールオキシ基および置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリールオキシ基(この群の基は、以下の(g)、(h)および(i)からなる群から選択される1または複数の

の置換基で置換されていてもよい。);

$R^1$ における置換シクロアルキル基は、以下の(d)~(f)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており;

(d) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、炭素数1~6のハロアルキル基、および炭素数1~6のハロアルコキシ基;

(e) 炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数2~6のアルキニル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、1~6の炭素数アルキルチオ基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、および炭素数1~6のアルキルスルフィニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1~6のアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(f) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換の6~10員のアリール基および置換もしくは無置換の5~10員のヘテロアリール基(この群の基は、以下の(g)、(h)および(i)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

$R^1$ における置換アリール基および置換ヘテロアリール基が、以下の(g)~(i)から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(g) ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1~6のハロアルキル基、および炭素数1~6のハロアルコキシ基;

(h) 炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニル基、炭素数2~6のアルキニル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、炭素

数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基および4～8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(i) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(j)、(k)および(l)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。);

上記(a)～(i)における置換アミノ基、置換カルバモイル基および置換スルファモイル基が、以下の(j)～(l)からなる群から独立して選択される1または2の置換基で置換されており:

(j) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルキルカルボニル基、3～8員のシクロアルコキシカルボニル基、3～8員のシクロアルキルスルホニル基、および3～8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基およびアルキルスルホニル基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(k) 6～10員のアリール基、6～10員のアリールカルボニル基、6～10員のアリーロキシカルボニル基、6～10員のアリールスルホニル基、6～10員のアリールスルフィニル基、5～10員のヘテロアリール基、5～10員のヘテロアリールカルボニル基、5～10員のヘテロアリーロキシカルボニル基、5～10員のヘテロアリールスルホニル基、および5～10員のヘテロアリールスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基または炭素数1～6のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

(l) 2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を有する4～7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基または炭素数1～6のアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。);

請求項1に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[3] 式(1)において、Aが、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシドまたはチオモルホリン-1, 1-ジオキシドである、請求項1または2に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[4] 式(1)において、R<sup>2</sup>が炭素数1～4のアルキル基である、請求項1～3のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

- [5] 式(1)において、 $R^2$ がメチル基である、請求項4に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。
- [6] 式(1)において、 $R^2$ が置換もしくは無置換のアミノ基で置換された炭素数2～6のアルキル基である、請求項1～3のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。
- [7] 式(1)において、 $L^1$ が次式：  

$$(\text{CH}_2)_n - (\text{Y}^1)_m - (\text{CH}_2)_{1a}$$
 [式中、 $\text{Y}^1$ は酸素原子または $\text{NR}^{5'}$  (但し $\text{R}^{5'}$ は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表す。)を表し、 $n$ および $1a$ は独立して、0～5の整数を表し、 $m$ は0または1を表す。]  
 であり、 $L^2$ が単結合、炭素数1～4の直鎖アルキレンである、請求項1～6のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。
- [8] 以下の化合物群から選択される、請求項1に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩：  
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン；  
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン；  
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(3-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン；  
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン；  
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン；  
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン；  
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン；

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-  
オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-  
オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-  
オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]プロ  
ピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]プロ  
ピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル]プロ  
ピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[2-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)エトキシ]  
エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[6-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘキシル]-8-  
オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘプチル]-8-  
オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[8-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)オクチル]-8-  
オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-  
オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-  
オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(2-メトキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-  
オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[(4-メトキシカルボニルメチル)ピペラジン-1-イル]ブチ  
ル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(2-メトキシカルボニルエチル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(4-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-(3-メトキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(4-メトキシカルボニルメチルモルフォリン-2-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イロキシ)プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イルメチルオキシ]プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-[1-[4-(ジメチルアミノ)プロポキシカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルメトキシ]プロピル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-3-イルメチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-4-イル)エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(1-メトキシカルボニルメチルピペリジン-2-イル)エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)モルホリン-2-イル]エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{5-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ペンチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(3-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(3-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-(2-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(2-カルボキシエチル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(3-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(2-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)プロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[4-(2-ヒドロキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[3-(2-ヒドロキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[4-(3-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)ピペラジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;



2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[2-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル) エトキシ]エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{6-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘキシル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{7-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ヘプチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{8-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)オクチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-(4-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-(3-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-(2-ヒドロキシカルボニルピペリジン-1-イル)ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[(4-ヒドロキシカルボニルメチル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(2-ヒドロキシカルボニルエチル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-(4-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-1-イル)ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-(1-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-4-イロキシ)プロピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[1-(2-ヒドロキシ-2-オキソエチル)ピペリジン-4-イルメチルオキシ]プロピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-ヒドロキシカルボニルメチルピペリジン-3-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[1-(3-ヒドロキシ-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[(R)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{2-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]エチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[(S)-2-tert-ブトキシカルボニルピロリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-[(S)-2-カルボキシピロリジン-1-イル]プロピル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[(S)-2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン フマル酸塩;および

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(4-メトキシカルボニルメチルピペラジン-1-イル)エチル]-8-オキソアデニン。

- [9] 請求項1～8のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [10] 請求項1～8のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、TLR7機能亢進剤。
- [11] 請求項1～8のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。
- [12] 請求項1～8のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患、ウイルス性疾患または癌の治療剤または予防剤。
- [13] 請求項1～8のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩

を有効成分として含有する喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、癌、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染症または皮膚炎の治療剤または予防剤。

- [14] 請求項1～8のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用医薬組成物。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318756

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (See extra sheet)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D473/18, A61K31/522, A61K31/5377, A61P11/02, A61P11/06, A61P17/00, A61P27/02, A61P31/12, A61P31/18, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00, C07D473/16, C07D473/24, C07D473/34

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/029054 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 08 April, 2004 (08.04.04), & CA 2497765 A & AU 2003271064 A1 & EP 1550662 A1 & BR 2003014761 A & CN 1684966 A & ZA 2005001920 A & US 2006/052403 A1 & NO 2005002038 A	1-14
P, X	WO 2005/092892 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 06 October, 2005 (06.10.05), (Family: none)	1, 2, 4-7, 9-14

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 November, 2006 (17.11.06)

Date of mailing of the international search report  
28 November, 2006 (28.11.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318756

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 10-501533 A (Biochem Pharm), 10 February, 1998 (10.02.98), & WO 95/35297 A1 & US 5994361 A & US 6110923 A & EP 766683 A1 & AU 2320095 A & AU 2666795 A & AU 6367898 A & PL 317902 A & FI 965040 A & BR 9508115 A & HU 77780 A & CA 2165956 A & NO 965394 A & NZ 287827 A & ZA 9505131 A	1-14
A	JP 10-507171 A (Chiroscience Ltd.), 14 July, 1998 (14.07.98), & WO 96/11200 A1 & CA 2201773 A & AU 9536128 A1 & ZA 9508397 A & EP 784624 A1 & CN 1160402 A & BR 9509236 A & US 5736549 A & HU 77436 A & FI 9701413 A & NO 9701538 A	1-14
A	LEE, J. et al., Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: Activation of Toll-like receptor 7, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 2003, Vol.100, No.11, p.6646-6651	1-14

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318756

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

*C07D473/18(2006.01)i, A61K31/522(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,  
A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,  
A61P27/02(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i,  
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07D473/16(2006.01)i, C07D473/24(2006.01)i,  
C07D473/34(2006.01)i*

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national  
classification and IPC)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. 特別ページ参照

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D473/18, A61K31/522, A61K31/5377, A61P11/02, A61P11/06, A61P17/00, A61P27/02, A61P31/12, A61P31/18, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00, C07D473/16, C07D473/24, C07D473/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 6 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2004/029054 A1 (住友製薬株式会社) 2004. 04. 08 & CA 2497765 A & AU 2003271064 A1 & EP 1550662 A1 & BR 2003014761 A & CN 1684966 A & ZA 2005001920 A & US 2006/052403 A1 & NO 2005002038 A	1-14
PX	WO 2005/092892 A1 (住友製薬株式会社) 2005. 10. 06 (ファミリーなし)	1, 2, 4-7, 9-14

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の 1 以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 7 . 1 1 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

2 8 . 1 1 . 2 0 0 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)  
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5  
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 2 8 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 10-501533 A (ﾊﾞｲｵｹﾑ・ﾌｰﾏ・ｲﾝｺｰﾎﾟﾚｰﾃｯﾄﾞ) 1998. 02. 10 & WO 95/35297 A1 & US 5994361 A & US 6110923 A & EP 766683 A1 & AU 2320095 A & AU 2666795 A & AU 6367898 A & PL 317902 A & FI 965040 A & BR 9508115 A & HU 77780 A & CA 2165956 A & NO 965394 A & NZ 287827 A & ZA 9505131 A	1-14
A	JP 10-507171 A (ｶｲﾛｻｲｴﾝｽ・ﾘﾐﾃｯﾄﾞ) 1998. 07. 14 & WO 96/11200 A1 & CA 2201773 A & AU 9536128 A1 & ZA 9508397 A & EP 784624 A1 & CN 1160402 A & BR 9509236 A & US 5736549 A & HU 77436 A & FI 9701413 A & NO 9701538 A	1-14
A	LEE, J. et al., Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: Activation of Toll-like receptor 7, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003, Vol. 100, No. 11, p. 6646-6651	1-14



## 発明の属する分野の分類

C07D473/18(2006.01)i, A61K31/522(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,  
A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,  
A61P31/12(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i,  
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D473/16(2006.01)i,  
C07D473/24(2006.01)i, C07D473/34(2006.01)i